UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 98

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOLÉRANCE HÉPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en JUIN 1971

par

A. LENAIN NÉE VERGEZ

Membres du Jury...
- MM. A. DELAUDE — *Président*
- J. RIBET, DUCOS, ALBAREDE — *Assesseurs*
- JOVER — *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOLÉRANCE HEPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118. route de Narbonne - 31 TOULOUSE

ANNEE 1971 No 98

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOLÉRANCE HÉPATIQUE DE LA RIFAMPICINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en JUIN 1971

par

A. LENAIN NÉE VERGEZ

Membres du Jury...
- MM. A. DELAUDE — *Président*
- J. RIBET
- DUCOS — *Assesseurs*
- ALBAREDE
- JOVER — *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE BORDÈRES
13, Barrière de Lombez, 13

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

PRÉSIDENT de l'UNIVERSITÉ M. LARENG

1er Vice-Président : M. MATHIS

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : M. MONNIER Toulouse-Purpan

Directeur de l'Unité de Sciences Médicales : M. ENJALBERT Toulouse Rangueil

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS. LAGROT, DULUCQ.

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique médicale Sud	**GADRAT**
Clinique chirurgicale	FIGAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	POULHES
Clinique chirurgicale et du cancer	**GRIMOUD**
Clinique chirurgicale infantile et ortophédie	**PASQUIE**
Clinique chirurg. orthopédique et traumatologique	**RIEUNAU**
Clinique de chirurgie cardio-vasculairee	**ENJALBERT**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	**BAZEX**
Clinique des maladies des voies urinaires	**LHEZ**
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD M
Clinique médicale infantile et puériculture	**SOREL**
Clinique médicale de la première enfance	**BARDIER**
Clinique de neuro-chirurgie	**LAZORTHES**
Clinique neurologique et psychiatrique	**GERAUD**
Clinique obstétricale	**PONTONNIER**
Clinique odonto-stomatologique	**CADENAT**
Clinique ophtalmologique	**N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	**CALVET**
Clinique de pneumo-phtisiologie	**DELAUDE**
Clinique rhumatologique	**RUFFIE René**
Accouchement et obstétricie sociale	**JAHIER**
Anatomie	BASTIDE
Anatomie appliquée	**POULHES**
Anatomie pathologique	**FABRE Jacq.**
Anesthésie et réanimation	LARENG
Bactériologie et virologie	M^me^ **ENJALBERT**
Biophysique médicale A	MM. **AUVERGNAT**
Biophysique médicale B	**BRU**
Chimie biologique	**VALDIGUIE P.**
Electro-radiologie	**MARQUES**
Embryologie générale	**BROUSSY Jean**
Hématologie	**RUFFIE Jacq.**
Histologie	**BIMES**
Hydrologie thérapeutique et climatologie	**N...**
Hygiène et médecine sociale	**MONNIER**
Immunologie	**DUCOS**
Médecine légale et médecine du travail	**PLANQUES**
Pathologie chirurgicale	**DAMBRIN**
Pathologie générale et médécine expérimentale	**SENDRAIL**
Pathologie médicale	**RIBAUT**
Physiologie	**LAPORTE Yves**
Physiologie appliquée et pharmacologie	**BAISSET**
Sémiologie et clinique médicale	**LAPORTE Jacq.**
Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	**BOUISSOU**
Biochimie médicale	**DOUSTE-BL.**
Histologie et embryologie	**PLANEL**
Maladies infectieuses	**ARMENGAUD**
Oto-Rhino-Laryngologie	**CLAUX**

Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

PROEESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	MM. FABRE Jean
Bactériologie, parasitologie, virologie	Mme LARENG
Biochimie médicale	VALDIGUIE P.
Chirugie générale	GEDEON
Chirugie générale	SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	PONS
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Ophtalmologie	DEODATI
Pédiatrie	DALOUS
Pneumo-phtisiologie	ESPAGNO J.
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Pédiatrie	REGNIER
Médecine générale	RIBET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie	MM. ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique	BES
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Médecine générale	ARLET Jacq.

AGREGES

Médecine générale	MM. CALAZEL
Médecine générale	LE TALLEC
Chirurgie générale	FICAT
Chirurgie générale	GAUBERT
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
Obstétrique	ESPAGNO Guy

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

Section Pharmacie

Botanique et cryptogamie	
Chimie analytique	MM. PITET
Chimie analytique, toxicologie et hygiène indust.	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Microbiologie	BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galémique et matière médicale	STANISLAS
Physiologie, Zoologie et parasitologie pharm.	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M. COUTURIER
Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM. BERTRAND
Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme LASCOMBES
Microbiologie	MM. MICHEL G.
Pharmacodynamie	CROS Jean
Physiologie	DUMAS J.-C.
Pharmacie galénique	ROUFFIAC R.
Chimie biologique	SOULA Georges
Toxicologie	MALBOSC R.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0054

Je dédie ce travail

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA FAMILLE

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur A. DELAUDE
Professeur de Pneumo-Phtisiologie

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous remercier de la confiance que vous nous avez témoignée en nous confiant ce sujet.

Nous tenons ausi à vous remercier de la bienveillance avec laquelle vous nous avez accueillis dans votre service et de l'enseignement que vous nous y dispensez.

Croyez, Maître, à notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ALBARÈDE
M.C.A. Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

Tout au long de ce travail, vous nous avez conseillés et encouragés avec une disponibilité toujours aimable. Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Acceptez nos remerciements très sincères.

A notre Jury :

Monsieur le Professeur RIBET
Professeur de Médecine Générale

Nous vous remercions d'avoir eu l'honneur de soumettre ce travail à votre jugement.

Monsieur le Professeur DUCOS
Profeseur d'Immunologie

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour avoir accepté d'être notre juge.

Monsieur le Professeur JOVER
M.C.A. Agrégé de Pneumo-Phtisiologie

Nous tenons à vous remercier d'avoir bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers le Centre de Transfusion Sanguine, en particulier

le Docteur DE BOISSEZON

le Docteur COLOMBIES

pour la bienveillance avec laquelle ils nous ont conseillé dans ce travail.

Nous remercions aussi le Docteur M. DUFFAUT pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et les conseils qu'il nous a donnés.

Nous remercions très vivement le personnel de la Clinique du Professeur DELAUDE, et le Secrétariat tout particulièrement, pour l'amabilité qu'ils ont manifestée à notre égard au cours de nos recherches.

Nous remercions les Laboratoires LEPETIT pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans l'élaboration de cette thèse.

PLAN

I. — Rapports Foie et Rifampicine.

A) *Généralités.*

B) *Métabolisme.*

C) *Toxicité expérimentale chez l'animal.*

D) *Tolérance hépatique chez l'homme.*

II. — Etude des hépatites survenues en cours de traitement.

A) *Observations.*

B) *Caractères généraux, biologiques, sérologiques.*

C) *Diagnostic différentiel.*
- Rappel sur les hépatites toxiques médicamenteuses.
- Rappel sur les hépatites virales.
- Autres étiologies à envisager.

D) *Certitudes étiologiques et hypothèses.*

III. — Etude de 60 dossiers biologiques de malades recevant de la Rifampicine sans présenter de perturbations cliniques.

IV. — Conclusions.

V. — Bibliographie.

INTRODUCTION

Les remarquables qualités thérapeutiques de la Rifampicine sont unanimement reconnues. Elles en font un antibiotique de premier plan, aussi bien dans le traitement des rechutes et des tuberculoses invétérées que dans celui des nouvelles atteintes. L'apparition d'ictères en cours d'administration a amené certains auteurs à se demander si une éventuelle toxicité hépatique ne constituerait pas une limitation à l'emploi de cette médication. Il nous a donc paru intéressant d'étudier les conséquences hépatiques de la Rifampicine sur les malades tuberculeux hospitalisés dans la Clinique de Pneumo-Phtisiologie du Professeur DELAUDE.

Pour ce faire, après avoir situé la Rifampicine par un rappel de son activité *in vitro* sur la tuberculose expérimentale de l'animal et sur celle de l'homme, nous envisagerons les rapports de la drogue avec l'hépatocyte à travers son métabolisme et l'ensemble des faits expérimentaux, cliniques et pathologiques rapportés jusqu'ici.

Notre étude personnelle portera :

— sur les hépatites observées pendant une période donnée chez les bacillaires recevant une antibiothérapie comportant la Rifampicine.

— sur la surveillance biologique hépatique systématique d'un autre lot de malades traités par la Rifampicine sans intolérance hépatique cliniquement manifeste.

Au cours de ce travail, nous nous sommes heurtés, comme tous les auteurs, au problème de l'hépatite virale, étant donné son extrême fréquence et l'absence de critère absolu de diagnostic étiologique.

Nous nous proposons donc d'exposer les faits cliniques observés et de tenter d'en dégager la part de responsabilité de la Rifampicine.

I. — RAPPORTS FOIE ET RIFAMPICINE

A) Généralités.

C'est en 1957 que des chercheurs italiens isolaient d'une terre de la région de Saint-Raphaël le *Streptomyces mediterranei,* micro-organisme dont le bouillon de culture fermenté paraissait avoir un haut pouvoir antibiotique. Les Rifamycines étaient découvertes : d'abord Rifamycine B, puis Rifamycine SV qui donna une certaine satisfaction bien qu'elle ne soit pas absorbable par voie orale. La poursuite des recherches devait aboutir en 1965 à la mise au point d'un hydrazone de la 3 Formyl Rifamycine SV ou RIFAMPICINE (AMP), poudre orangée, stable en milieu acide, oxydée par les bases, administrable per os mais non injectable.

Bien que l'on puisse retrouver dans sa formule des groupements chimiques analogues à d'autres corps classés comme antibiotiques en pharmacologie, la Rifampicine n'a aucune parenté avec eux. Elle se singularise surtout par son mode d'action : elle inhibe un enzyme précis : l'ARN-Polymérase, indispensable à la transmission de l'information chromosomique qui dirige la synthèse des acides ribonucléiques dans le ribosome en se conjuguant avec lui. Cette inhibition est spécifique vis-à-vis de la polymérase de certaines bactéries.

Son spectre d'action est très vaste : Gram +, Gram—, le Staphylocoque doré résistant aux Pénicillines, quelques virus et surtout les mycobactéries typiques (BK humain et bovin) et certaines atypiques, germes résistant fréquemment aux autres antituberculeux.

La Concentration Minimale Inhibitrice varie en fonction du milieu et de son Ph. Sur milieu de Lœwenstein-Jensen, pour la souche H 37 RV, la CMI est de 5 yg/ml. Sur milieu solide de Herrolds, elle est de 0,5 yg/ml.

— Chez l'animal, 26 % des souris tuberculisées sont négativées au bout de trois mois avec de la Rifampicine, et 80 % après six mois. Un lot témoin de souris traitées aussi en monothérapie, mais par de l'INH, n'objective aucune négati-

vation après trois mois et, à six mois de traitement, il n'y a plus alors de bacilles sensibles, mais la population INH-Résistante s'est multipliée. La différence d'activité de ces deux médicaments en monothérapie est donc spectaculaire.

En association avec l'INH, la Rifampicine négative 90 % d'animaux en cinq mois, alors qu'il faut 16 à 18 mois de traitement quotidien INH-SM (Streptomycine) pour obtenir le même résultat.

— Chez l'homme, ce que ce soit en mono ou en bithérapie, les résultats sont excellents, aussi bien au cours des premiers traitements que des reprises thérapeutiques.

TUBERCULOSES	TRAITEMENT	NOMBRE DE MALADES	NEGATIVATION EN %			RESISTANCES
			1er mois	2e mois	3e mois	
RECENTES	AMP	64	37,5%	67%	78%	8
	AMP + INH	85	28,2%	63,5%	96,4%	1 INH 1 AMP
ANCIENNES	AMP + EMB	36	5,5%	27,7%	83,3%	1
	AMP + Divers	92	9,7%	25%	83,6%	

Tableau I : Résultats bactériologiques.

Ce tableau est extrait du rapport du Professeur Brouet au Congrès de la Tuberculose (Bordeaux, avril 1970). Il synthétise les résultats obtenus au cours de diverses expérimentations de la drogue.

Dans le sang, les taux de Rifampicine passent par un pic maximum à la troisième heure puis diminuent pour devenir inférieurs à la Concentration Minimale Inhibitrice après la seizième heure. Cette courbe s'accélère quelque peu dans le temps au fur et à mesure que la Rifampicine est administrée comme s'il y avait une adaptation progressive des enzymes pharmaco-métabolisants. Il semble donc que la prise quotidienne d'une dose (15 mg/kg) provoque une bactéricidie de quelques heures très suffisante. Si on augmente cette dose, le pic maximum suit cette progression, mais les taux bactéricides ne persistent pas plus longtemps.

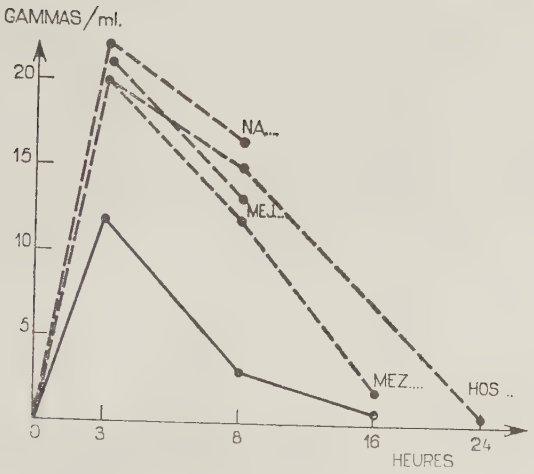


Fig. I : Comparaison des taux sériques moyens au cours des 24 heures, chez les sujets normaux et les insuffisants hépatiques.
(D'après Constans et Coll.)

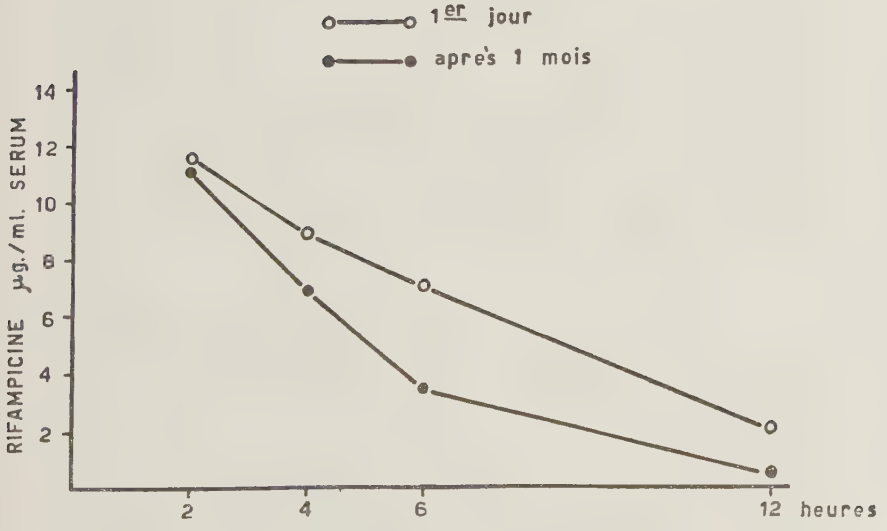


Fig. II : Comparaison des taux sériques le premier jour et après un mois de traitement.
(D'après Curci-Ninni-Scoles).

Les mesures des taux sériques ont été effectuées dans les divers services hospitaliers sur des malades choisis arbitrairement, sans critère préalable. Les experts se sont rendus compte qu'un état hépatique déficient entraînait des taux plasmatiques plus élevés, constatation suffisante pour poser le problème de la tolérance hépatique de la Rifampicine en fonction d'un état préexistant.

Cet antibiotique majeur possède, en effet, un métabolisme lié à celui de l'hépatocyte. Nous allons voir quelles sont les interférences de la Rifampicine avec le lobule hépatique.

B) Métabolisme.

Absorbée rapidement par la muqueuse du tube digestif, la Rifampicine traverse le parenchyme hépatique. Une partie passe dans la circulation générale et diffuse dans les tissus, une autre partie s'élimine par la bile pour être réabsorbée au niveau de l'intestin grêle. On admet généralement que 80 % de la dose ingérée est métabolisée dans le foie, les 20 % restant sont éliminés par les urines.

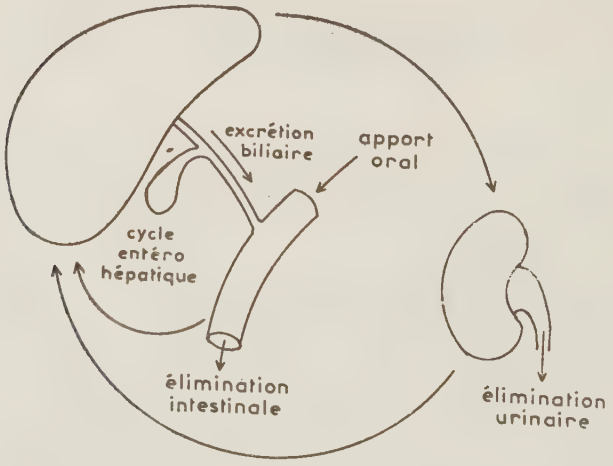


Fig. IV : Cycle de la Rifampicine.

Ce cycle entérohépatique, mis en évidence par Curci en créant des fistules biliaires externes sur des rats traités par la drogue, est prouvé par la chute des taux sanguins après dérivation biliaire. Il permet d'expliquer la supériorité *in vivo* de la Rifampicine sur les autres rifamycines dont l'efficacité *in vitro* est pourtant comparable. Les taux sanguins sont maintenus plus longtemps : 16 % seulement de la drogue administrée étant éliminée par la bile dans les deux ou trois heures suivantes (contre 33 à 58 % pour la Rifamycine SV). Ces études ont laissé prévoir, aussi, que l'heure d'ingestion du produit influencera la concentration sanguine suivant l'état de réplétion gastro-duodénale et que la capacité d'excrétion du foie serait une variante non négligeable.

Effectivement, il se produit un phénomène de compétition tant au niveau de l'absorption intestinale que de l'élimination biliaire. Les opacifiants biliaires tels que l'Orabiline, utilisée dans les cholangiographies par voie veineuse, retardent l'élimination de la Rifampicine. Par contre, celle-ci provoque une rétention de la brome-sulfone-phtaléine. On admet que la fonction excrétrice du foie serait saturée pour une dose de 40 mg/kg. Les taux sanguins augmentent alors rapidement, sans que la concentration biliaire varie.

Au cours de sa traversée du lobule hépatique, la molécule initiale subit une transformation chimique : Furesz et Maggi ont précisé qu'il s'agissait d'une désacétylation qui intervient pour 50 % de la dose ingérée, deux à trois heures après, et pour la totalité six heures après l'administration. Ce métabolite est entièrement éliminé par la bile, on n'en retrouve que des traces dans le sérum sanguin, ce qui l'écarte de toute efficacité thérapeutique. Seule, la part non désacétylée de la Rifampicine entrant dans le cycle entéro-hépatique bile-muqueuse intestinale maintient la concentration sérique. Ce phénomène se poursuit jusqu'à désacétylation complète.

Nous trouvons ici l'explication de la chute rapide des Rifampicinémies à la sixième heure, chez les sujets au parenchyme hépatique intact, ainsi que les anomalies constatées dans les courbes des insuffisants hépatiques, chez qui l'élimination est aussi perturbée que la concentration maximale.

Ce processus suit la règle générale selon laquelle l'administration répétée d'une drogue stimule les phénomènes enzymatiques de son métabolisme ; confirmation en a été donnée par le dosage des taux sériques après quelques semaines de

traitement. Le pic maximum s'abaisse légèrement, alors que la pente d'élimination s'accélère. Ce phénomène paraît s'accentuer encore après un an de traitement (DELAUDE, Bordeaux. Avril 1970).

En conclusion, il apparaît évident que la prise régulière de Rifampicine mobilise les fonctions hépatiques et demande à celles-ci un effort d'adaptation. Le fonctionnement de la glande peut parfaitement répondre à cette sollicitation, comme c'est le cas le plus fréquent, mais on conçoit que toute altération préalable ou toute inadaptation enzymatique pourra déclencher des désordres.

C) TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE CHEZ L'ANIMAL.

Les premières études faites sur le cobaye tuberculisé et traité par des doses croissantes de Rifampicine (jusqu'à 80 mg/kg, dose jamais prescrite chez l'homme), ne laissaient apparaître aucune modification notable de l'hépatocyte. Cependant, les constatations cliniques et biologiques faites sur un nombre sans cesse croissant de malades du fait de la diffusion et de l'intérêt de la drogue, recevant de plus une poly-antibiothérapie, ont incité les anatomo-pathologistes à continuer leurs recherches.

HUGHES et MARCHE vérifient, dans un premier temps, les lésions histologiques provoquées chez des rats par l'administration de 15 à 30 mg/kg de AMP seule. Puis, dans un deuxième temps, ils les comparent à celles trouvées sur les foies des rats recevant de l'AMP associée à l'INH. Les premiers animaux ont un foie normal. Les seconds présentent 22,5 % de stéatose et dégénérescence cellulaire associées. Une troisième expérimentation, portant sur des animaux traités par INH seul (5 mg/kg), objective deux cas de stéatose sur 15 prélèvements biopsiques.

L'année suivante, les études se poursuivent, toujours chez le rat, mais sur l'association Prothionamide-AMP et Prothionamide + INH. Les stéatoses constatées sont bien inférieures à celles rencontrées dans le lot INH-AMP.

Par contre, l'association AMP-INH ne produit sur la souris qu'une surcharge stéatosique légère, constatée aussi sur des animaux tuberculisés mais non traités. BALEA et HUGHES attribuent ces lésions plus à l'infection rapide par le bacille de Koch qu'aux médicaments antituberculeux.

TRAITEMENT	NOMBRE ANIMAUX	LESIONS
1) AMP pendant 14 jours (15-30mgr/kg)	-	pas de lésions
2) AMP + INH (5mgr/kg)	31	7 Stéatoses importantes
3) INH (5mgr)	5	4 stéatoses 1 importante 2 discrètes
4) AMP + PROTHIONAMIDE (15mgr) (10mgr)	5	3 stéatoses 1 importante 2 discrètes
5) PROTHIONAMIDE + INH	5	2 stéatoses 1 moyenne 1 discrète

Tableau n° II : Etudes histologiques comparatives chez le rat. (HUGHES-MARCHE-MARCHE).

Cependant, dans l'expérience de MARCHE et Coll., l'association AMP-INH a entraîné un pourcentage important de stéatoses avec dégénérescence cellulaire ; il serait intéressant de préciser, avec un expérimentation plus large, les rôles respectifs de l'Isoniazide et de la Rifampicine dans les conséquences de cette association sur le tissu hépatique.

Qu'en est-il chez l'homme malade à qui est administré le produit ?

D) TOLÉRANCE HÉPATIQUE CHEZ L'HOMME.

En dehors des manifestations d'intolérance gastrique, assez souvent rapportées, deux séries de faits cliniques ont pu être observées :

— des perturbations biologiques révélées par des bilans hépatiques pratiqués systématiquement en cours d'hospitalisation ;

— des ictères, dont certains ont eu une issue fatale.

Il nous faut ici établir une distinction entre la monothérapie et la polythérapie. Seule, la Rifampicine n'occasionne que de rares perturbations. Un seul ictère est publié, survenu chez un diabétique traité en même temps par de la Carbutamide (dont la toxicité hépatique a été signalée).

En polythérapie, nous trouvons, d'une part, une première

série de faits que l'on peut appeler mineurs : hyperbilirubinémies, variations des transminases au-dessus de 100 et, d'autre part, les ictères.

Les tableaux n° III et IV rendent compte du nombre de ces derniers sur 536 malades, faisant état de séries étudiées par plusieurs écoles françaises.

En les regardant, on est frappé par plusieurs choses :

— La variabilité d'apparition. Certaines écoles semblent être épargnées. Le Docteur Fowst semble penser que la France ait presque l'exclusivité de ces accidents. La répartition géographique serait donc variable.

— Les doses de Rifampicine ne semblent pas exercer une influence déterminante sur les circonstances d'apparition.

AUTEURS	NOMBRE de MALADES	DOSE (mg)	DUREE	AB ASSOCIES	TRANSAMINASE SANS ICTERE	BILIRUBINE SANS ICTERE	ICTERE
PALLANZA	9	450-600	2-5 mois	PAS + ETHIO.	0	0	1
TRICOIRE	21	600-900	1-12mois	EMB + INH	-	-	1
VIRCHOW	22	600	3 mois	ETHIO+COPRED	1	0	0
BROCARD	40	600	1-3 mois	PAS - KANA	2	0	2
TACQUET	19	600-900	2-13mois	INH + EMB	0	-	3
CONSTANS	56	900	3-9 mois	INH	5	2	3
DELAUDE	18	600-900	1-13mois	INH + EMB	-	-	2
GYSELEN	59	600	4 mois	INH + EMB	0	0	0
MORERE	51	600	3-6 mois	INH + EMB	1	3	5
WEILL	52	600	1-8 mois	INH + EMB	1	-	0
LAMY	28	600-900	1-10mois	INH + EMB	1	-	0
PANOT	23	600-900	2-13mois	EMB + PYR.	0	-	0
DUMON	53	600	1-6 mois	INH	0	0	0
LESOBRE	50	600-900	-	INH + EMB	3	-	12
GUILLERMAND	35	900	1-8 mois	INH + EMB	0	0	0
TOTAL	536				14	5	29

Tableau n° III : Total des ictères et perturbations biologiques publiés. (d'après GUILLERMAND).

— Par contre, les tares viscérales ou affections concomitantes jouent incontestablement un rôle favorisant. L'évo-

TABLEAU N° IV ICTÈRES PUBLIÉS

(D'après GUILLERMAND)

AUTEURS		SEXE	AGE	TARES	DOSE (mg)	ANTIBIOTIQUES ASSOCIES	DELAI D'APPARITION	BILI-RUBINE	TRANSAMINASES	EVOLUTION
PALLANZA					600	Ethionamide	2 mois	-	-	-
TACQUET	1	M	21	-	900	INH+EMB+PAS	2 mois	121	2.820-1280	Régression 3 mois
	2	M	66	-	900	INH	1 mois	75	462 - 764	" 10 jours
	3	M	57	Ethyl.	900	INH - ETHIO-SMY	5 mois	79	95 - 90	mort
	4	M	45	Diabète	900	Carbutamide	1 mois	71	normales	Régression 12jours
DELAUDE	1	M		K foie	600	INH + EMB	-	-	normales	mort
	2	M		Insuf. rénale	600	INH + EMB	-	-	-	Régression 1 mois
MORERE	1		59	Ethyl.	600	INH	6 mois	112	5,9 - 2,3	Régression
	2		69	Ethyl.	600	INH	2 mois	83	1,9 - 3,3	-
	3		78	Ethyl.	600	INH	6 semain.	33	1,6 - 2	mort
	4		63	Ethyl.	600	INH	6 semain.	-	-	Régression
	5		65	Diabète +Ethyl.	600	INH	8 mois	109	16 - 14	mort
FAVEZ		F	41	-	1050	INH-STREPTO-PAS	1 mois	27,3	41 - 49	Régression 12jours
CONSTANS	1	M	21	-	900	INH	45 jours	25	peu élevées	Régression 15jours
	2	M	35	Ethyl.	900	INH	14 jours	49	54	Régression
	3	M	62	Ethyl.	900	INH	14 jours	14	90 - 45	Régression 8 jours
LESOBRE	1	M	59	Ascite	600	INH - PAS	9 jours	190	65 - 40	mort
	2	M	44	Ethyl.	600	INH-1321-STREPTO	9 jours	26	50 - 44	mort
	3	M	67	Ethyl.	600	INH - EMB	7 jours	110	50 - 31	mort
	4	F	49	-	900	INH - EMB	10 jours	70	380 - 355	mort
	5	M	65	Ethyl.	600	INH - EMB	17 jours	80	59 - 72	Régression 8 jours
	6	M	35	-	600	INH - STREPTO	6 jours	15	450 - 320	" 26jours
	7	M	15	-	600	INH-1321-STREPTO	9 jours	22	49 - 195	" 11jours
	8	F	41	-	600	INH-EMB-CYCLOSE.	14 jours	80	33 - 20	" 8 jours
	9	M	57	Ethyl.	600	INH - STREPTO.	12 jours	-	115 - 46	" 4 jours
	10	M	71	Ethyl.	600	INH - 1321	8 jours	-	50 - 42	" 19jours
	11	M	34	-	600	INH-EMB-PAS	8 jours	60	20 - 20	-
	12	F	35	-	600	INH-ETHIO-EMB	10 jours	-	125 - 95	Régression 5 jours
BROCART	1	F	35	-	600	KANA-PAS	25 jours	-	2300-3900	Régression 12jours
	2	F	61	-	600	KANA-PAS	61 jours	62	150 - 100	" 18jours
TRICOIRE	1	M	44	Ethyl.	600	STREPTOMYCINE	2 mois	-	-	Régression 21jours

lution fatale, dans huit de ces cas, posait un problème préoccupant. Il était bien difficile d'incriminer définitivement la Rifampicine, car l'équilibre précaire dans lequel se trouvaient ces malades pouvait être rompu à tout moment. Adénocancer du foie, insuffisance rénale, cirrhoses décompensées, cachexies avancées, éthylisme très fréquent.

— L'ictère apparaît le plus souvent dans les trois premières semaines, mais une étude récente, sur un ensemble de 50 ictères signalés au Laboratoire (Docteur FOWST. Février 1970), trouve la distribution suivante :
— 21 cas, les deux premières semaines,
— 7 cas, le premier mois,
— 22 cas, plus tardifs (3 après le sixième mois).

Ils peuvent donc apparaître à tout moment au cours du traitement.

— Les modifications biologiques (Tableau V) sont peu caractéristiques :
*Ictères à Bilirubine conjuguée (1 cas à Bilirubine libre : MORÈRE).
*Les SGPT dépassent rarement 1 000 unités. Elles sont comprises entre 100 et 1 000. Il peut aussi n'y avoir qu'une faible modification, signant une cytolyse modérée.

— L'évolution a été favorable dans les 3/4 des cas, avec régression des signes à la deuxième semaine, que la Rifampicine ait été stoppée (16 cas) ou continuée (7 cas). Une fois, la réadministration a provoqué une récidive. Toutes les autres fois, elle a été bien tolérée lorsqu'elle a été réadministrée.

— Il a fallu constater 8 décès : 7 tares graves pouvaient expliquer cette évolution, mais il reste la mort d'une femme de 41 ans. Dans ce dernier cas, l'anatomie pathologique a révélé des lésions de nécrose cellulaire hépatique, mais la malade recevait en même temps de l'INH. Il est bien difficile d'incriminer uniquement la Rifampicine.

Les hépatologues se sont alors penchés sur le problème pour tenter d'élucider les effets immédiats de la drogue sur l'hépatocyte et, par là, rassurer les phtisiologues. BERTHELOT forme deux séries distinctes :

— l'une de 12 malades (I) parmi lesquels 6 ont un foie normal (I a) et 6 sont porteurs d'une cirrhose (I b).
— La seconde série de 8 malades (II) comprend aussi 4 cirrhotiques (II b) et 4 malades sains (II a).

Le groupe I reçoit, un seul jour, 600 mg de Rifampicine, à l'exclusion de tout autre médicament, en une prise unique, le matin à jeûn, après exploration de la Bilirubine et de la BSP.

GROUPE I	BILAN AVANT AMP	BILIRUBINE			B.S.P.	
		T	D	I	Avant	Après
A	normal	↗		↗	normale	↘ des 2/3 3hr. après
B	modifié au départ.	↗ +++		↗	↘	↘ très perturbée.

Tableau n° V : Perturbations observées dans le Groupe I

La Bilirubine totale augmente dans les deux groupes, surtout la fraction indirecte, quel que soit l'état fonctionnel hépatique.

La BSP est très ralentie (des 2/3 à la troisième heure) et se normalise après 24 heures dans le groupe des sujets sains. Modifiée au départ chez les cirrhotiques, elle est beaucoup plus perturbée et pendant plus longtemps.

Le groupe II, lui, reçoit 600 mg de Rifampicine pendant 17 jours dans les mêmes conditions. On pratique, en plus, un dosage de la Rifampicinémie à plusieurs phases du traitement.

La Bilirubine ne varie pratiquement pas du premier au dix-septième jour, que ce soit dans le groupe II a ou II b, à l'inverse de la série précédente.

L'épreuve à la BSP a été toujours modifiée, ce qui n'est pas une surprise puisqu'il y a compétition dans l'élimination.

Par contre, le dosage des taux sériques de l'antibiotique révèle une modification importante selon l'état de l'hépatocyte. La moyenne du taux résiduel de la *24e heure* pendant les 17 jours de l'expérimentation est de :

— 0,035 mcg/ml : groupe II a (foie sain).
— 1,6 mcg/ml : groupe II b (cirrhotiques).

A la huitième heure	*le premier jour*	*le seizième jour*
Groupe II a :	6 mcg/ml	2,5 mcg/ml
Groupe II b :	8 mcg/ml	8,1 mcg/ml

Alors que l'on assiste à une baisse des taux sériques au fil de l'administration à des sujets normaux du fait de l'adaptation enzymatique, chez le cirrhotique le foie manque totalement de ce processus métabolisant.

De cette étude portant sur un petit nombre de malades, on peut conclure que le passage de la molécule de Rifampicine au travers de l'hépatocyte sollicite le réticulum endoplasmique (processus de détoxication, glycurono-conjugaison de la bilirubine) et l'appareil microsomique-mitochondries, riche en enzymes, responsable entre autre de phénomènes chimiques (oxydation de l'alcool, etc...).

Cette sollicitation aboutit à une stimulation dans de bonnes conditions, mais une cellule déjà perturbée par la maladie tuberculeuse, par une imprégnation éthylique plus ou moins prononcée, par les tuberculostatiques, réagira plus vivement à une nouvelle drogue excitatrice. Les réactions se feront soit par compétition avec la bilirubine surtout, soit par hypersensibilité.

En conclusion, nous pouvons dire :

1) Chez l'animal, la Rifampicine administrée seule ne provoque pas de lésions caractéristiques. Mais l'association INH-AMP entraîne un certain nombre de stéatoses.

2) Chez l'homme, la plupart des auteurs ont constaté 3 à 4 % d'ictères sur les malades recevant de la Rifampicine, en général associée à l'Isoniazide ; ceux-ci sont habituellement mixtes, à la fois cytolytiques et cholostatiques, et variables dans leur apparition.

Cet antibiotique crée, au niveau de l'hépatocyte, des phénomènes incontestables de compétition. La plupart du temps, la cellule hépatique s'y adapte progressivement, mais la sensibilité individuelle à la drogue interviendra dans le déroulement de cette adaptation.

II. — ETUDE DES HEPATITES SURVENUES EN COURS DE TRAITEMENT

A) Observations.

B) Caractères.

C) Diagnostic différentiel.

— *Définition des hépatites toxiques médicamenteuses.*
— *Rappel sur les hépatites virales.*
— *Autres étiologies à envisager.*

D) Certitudes étiologiques et discussion.

A. — OBSERVATIONS

Entre le 1er juin 1969 et le 30 août 1970, 206 tuberculeux ont reçu de la Rifampicine. Parmi ceux-ci, 121 ont des tuberculoses récentes, traitées par une thérapeutique du type suivant :.

— 3 mois : Strepto - INH - AMP.
— 6 mois : INH - AMP.

La surveillance se poursuit deux ans après l'arrêt du traitement. Les autres malades, soit 85, entrent dans le cadre des tuberculoses anciennes déjà traitées, pour lesquelles d'autres antibiotiques doivent être prescrits. Il nous a paru intéressant de faire cette mise au point car l'incidence hépatique peut n'être pas la même dans les deux séries.

Parmi ces 206 malades, 15 observations d'ictères ou d'hépatites non ictérigènes ont été constatés. Ces observations ne concernent que 13 personnes, deux jeunes femmes ayant eu un deuxième ictère pendant leur grossesse.

Certains rapports seront moins complets que d'autres. En effet, les malades avaient quitté parfois le service, et c'est le médecin traitant qui signalait l'arrêt de la thérapeutique du fait de perturbations cliniques et biologiques.

Nous avons rapporté les différents bilans hépatiques pratiqués à l'entrée, en cours de traitement et pendant l'accident hépatique, ainsi que les différents examens pouvant aiguiller le diagnostic étiologique.

Observation N° 1

Mme A..., âgée de 72 ans, est hospitalisée dans le service le 30 avril 1970 pour des crises d'asthme entraînant une dyspnée continue. A la radio on découvre, en outre, des séquelles pleurales et des nodules rétro-claviculaires gauches.

Traitement :

INH : 500 mg.
AMP : 450 mg.
EMB : 1 g + corticothérapie + Théophylline + Sédatifs (Laroxyl - Valium).

Les bilans hépatiques en cours d'hospitalisation sont normaux.

A noter que, dès l'entrée, la recherche de l'antigène d'hépatite (Au/Sh), effectuée par la réaction de déviation du complément, est positive au 1/8 pour l'antigène et au 1/4 pour l'anticorps.

En gélose, la réaction est négative et le demeurera pendant l'ictère.

Mme A... quitte l'hôpital début juillet pour un établissement de cure.

Le 24 août 1970, Mme A... se présente à la consultation avec un ictère de type rétentionnel, pour lequel on arrête la Rifampicine.

Il n'a pas été pratiqué chez cette malade de test de transformation blastique (T.T.B.) pendant l'ictère.

L'ictère va régresser en quinze jours et Mme A... quitte le service le 15 septembre sans que la Rifampicine ait été reprise.

'ans hépatiques comparatifs :

DATES	6-5-70	15-5-70	20-5-70	26-5-70	4-6-70	4-7-70	Sortie	24-8-70	7-9-70
HANGER	—	—	—	+	—	—		—	—
GROS	1,8 m	1,8	1,4	1,9	2	2		2,4	1,9
BILIRUBINE.... T	3,5		4			5		69	15
D	1,5							42	9
I	2							27	6
FER SERIQUE								52 g	43 g
Phosphat. alcal.	55 u.i	55		55	80	37			
- S.G.O.T.	33 u.i.	35		55	50	40		215	65
- S.G.P.T.	3 u.i.	3		5	5	4		62	8
PROTHROMBINE	100 %							100 %	
ELECTROPHORESE	norma							norma	
Antigène HEPATT™									
— en D.C. Ag	+ 1/8								
AC	+ 1/4								
PAC	1/2								
en gélose	—							—	—
T.T.B. (non fait)									

ICTERE - ARRET A.M.P.

OBSERVATION N° 2

Mme R..., âgée de 59 ans, entre dans le service le 13 février 1970 pour des images nodulaires floues, micro-excavées, du lobe supérieur gauche, et des opacités non systématisées des deux bases. Elle était suivie depuis 10 ans au C.R.A.C. pour un épithélioma non évolutif du col utérin.

Traitement :

AMP : 450 mg.
Strepto : 1 g.
INH : 500 mg.

L'évolution clinique, bactériologique et radiologique est excellente jusqu'au *début mars* 1970, où apparaît un ictère. La Rifampicine est arrêtée.

— La recherche de l'antigène d'hépatite est positive 10 jours après le début de l'ictère, en déviation de complément.

— Les tests de transformation blastique à l'AMP, l'INH sont négatifs.

— Ponction biopsique du foie :

— *En phase ictérique :* Lésions hépatocytaires à type de nécrose, souvent localisée en petits foyers au contact desquels s'est constitué un granulome à cellules histiocytaires. Les hépatocytes sont ballannisés, sans signe de souffrance nucléaire. Présence de bandes de sclérose.

— *Après deux semaines :* Souffrance parencymateuse et ballonnisation diffuse du cytoplasme. Sclérose peu mutilante. Les foyers de nécrose ont disparu. Aspect de fibrose hépatique.

La Rifampicine est reprise le 8 avril 1970, lorsque les paramètres hépatiques se normalisent. Le malade sort à la fin du mois, avec un traitement par AMP et INH.

Au mois d'août, les infiltrats radiologiques se sont bien améliorés. Aucune autre perturbation hépatique n'est signalée.

- Bilans hépatiques comparatifs -

DATES	18/02/70	21/02/70	28/02/70	11/03/70	21/03/70
HANGER	-	+ + +	+ +	+ + + +	+
GROS	1,4	1	1,2	0,7	1,6
Cholestérol	1,90	2,17	1,85	2,32	2,25
FER SERIQUE	45 γ	75 γ	104 γ	111 γ	46 γ
BILIRUBINE..... T	3	7		31	10,5
D	1,2	2,5		22	4,2
I	1,8	4,5		9	6,3
Phosph. alcal.	60	75		80	40
- S.G.O.T..... (u.i.)	60	200	128	150	53
- S.G.P.T..... (u.i.)	9	31	77	51	19
PROTHROMBINE	100 %			100 %	
ELECTROPHORESE	normale	normale	γ Glob. ↗	γ Glob. ↗	γ Glob. ↗
Antigène HEPATITE					
- en D.C..... AG					+
AC					-
PAC					-
- en gélose	Θ	Θ	Θ		
T.T.B.					-

PBF 1 ↑ — PBF 2 ↑

↑ ICTERE ARRET AMP

REPRISE AMP ↓

Observation N° 3.

Mme B..., 29 ans, est hospitalisée, le 17 septembre 1969, pour une altération importante de l'état général, avec température, toux importante depuis quelques semaines.

A l'entrée, la V. S. est très accélérée, les bacilloscopies positives. Le bilan radio-tomographique objective des opacités nodulaires de type broncho-pneumonique occupant tout le champ pulmonaire gauche, excavées dans la région apicale et axillaire.

Traitement :

Strepto : 1 g.
INH : 500 mg .
AMP : 600 mg
Corticoïdes.

Le 20 octobre 1969, un mois après le début du traitement, apparition d'un ictère, à la vue duquel on stoppe la Rifampicine.

Ponction biopsique du foie :

— Pendant l'ictère : Lésions modérées mais diffuses. Les hépatocytes sont ballonnisés, avec stéatose. Il y a rétention pigmentaire intracellulaire.
— Quatre semaines après, l'aspect du foie est normal.

Test de transformation blastique : Négatif deux fois pour l'AMP.

Début décembre, la Rifampicine est réadministrée, provoquant pendant quelques jours quelques modifications biologiques, puis tout se normalise.

Fin mars, Mme B... rentre à son domicile, en prenant de l'INH et de l'AMP. Elle est enceinte : le terme prévu de sa cinquième grossesse est le 10 octobre 1970.

Le 23 juillet 1970, devant la coloration de sa peau, Mme B... arrête d'elle-même la Rifampicine et se présente à la consultation. Elle accepte d'être réhospitalisée le 4 août 1970.

Au bout de trois semaines (soit un mois après le début de l'ictère) les tests hépatiques sont améliorés. La malade accouche prématurément d'une enfant de huit mois pesant 1,860 kg.

Mme B... va très bien. Son bébé ne lui a donné aucune difficulté. Le traitement antibacillaire par INH-EMB sera maintenu jusqu'à fin décembre 1970.

La recherche de l'antigène d'hépatite, tant en gélose qu'en déviation du complément, sera négative plusieurs fois.

- Evolution des bilans hépatiques -

DATES	21/X/69	4/XI	5/XII	19/1/70	29/1/70	17/III	DOMICILE	4/VIII/70	10/VIII	20/VIII	31/VIII
HANGER	+ + + +	+ + +	+ + + +		+	-		+ + +	+ +	-	+
GROS	1,3	1,6	1,5	1,2	1,5	1,5		2	1,7	2,5	2,2
Cholestérol	1,90	1,95	1,70	1,77	2,05	1,60		3	3,40	2,35	
BILIRUBINE.... T	102	19	12,9	7,5	7,1	5		260	130	120	49
D	75	12,3	3,9	3,3	2,9	2		176		104	37
I	27	6,7	9	4,2	4,2	3		84		16	12
FER SERIQUE	138 γ	51		32	35	40		87	25	170	71
Phosph. alcal.	117	76	76		70	83		205	140	105	90
- S.G.O.T.	410	18	45	209	45	49		1350	215	120	65
- S.G.P.T.	68	29	15	85	22	12		230	55	20	15
PROTHROMBINE					85 %			55 %		70 %	
ELECTROPHORESE	normale	normale			normale			normale			
Antigène HEPATITE											
- en D.C..... AG								⊖		⊖	
AC											
PAC											
- en gélose					⊖			⊖		⊖	
T.T.B. à l'A.M.P.					⊖						⊖

PBF PBF

1ère hospitalisation

ICTERE ARRET AMP

REPRISE AMP

2e ICTERE ARRET AMP

2ème hospitalisation

Observation N° 4.

Mme M..., âgée de 30 ans, est hospitalisée le 11 décembre 1969 pour une tuberculose pulmonaire étendue avec excavation apicale droite et ensemencement nodulaire à tout le poumon. L'état général est très altéré.

Cette malade ayant un passé thérapeutique antibacillaire chargé, le traitement suivant est établi :

INH - Kanamycine.
AMP (600 mg) - EMB + Hydrocortancyl.

L'amélioration clinique est rapide. Le nettoyage radiologique restera plus discret.

A l'entrée, les bilans biologiques objectivent une hypergammaglobulinémie, des tests de floculation sub-normaux. La recherche de l'Antigène de l'Hépatite reste trois fois négative par précipitation en gélose. Début avril, une grossesse (6e) se confirme dont le terme prévu est le 10 octobre 70.

Le 13 avril 70, apparition d'un ictère, pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie. La Rifampicine est arrêtée. A cette date, la recherche de l'Antigène d'Hépatite en déviation du complément est positive au 1/4 pour l'Anticorps Au/sh, mais négative pour l'Antigène. Le pouvoir anti-complémentaire titre 1.

8 jours après : en déviation du complément, les trois réactions sont positives.

Ponction biospsique du foie le 15-4-70 : signes de régénération du parenchyme sans phénomènes dégénératifs ni surcharge. Légère hyperplasie kupférienne. Quelques rares infiltrats histiocytaires nodulaires.

Test de transformation blastique le 24-4-70 : négatif (sous réserves).

Devant l'amélioration clinique et biologique en quatre semaines, on redonne la Rifampicine le 13 mai 1970. L'évolution de la bacillose, comme celle de la grossesse, est normale jusqu'au mois d'août.

Le 4 août 1970, subictère, suivi dans la semaine d'un prurit généralisé. La Rifampicine est définitivement stoppée. La recherche de l'Antigène Au/sh est négative en gélose le 5-8-70.

Mme M... accouche prématurément d'un garçon pesant 2,760 kg (à 8 mois), qui va très bien. Elle-même continue son traitement par INH (600 mg) et EMB (1 g 200).

- Bilans hépatiques comparatifs -

DATES	18/12	24/12	2/1/70	15/1/ 1970	30/1/ 1970	13/2/ 1970	13/3/	13/4/	25/4/	4/5	19/5	27/5	2/6	11/6	10/7	31/7	5/8
HANGER	+++	++++	+++	++	-	-	++	+++	+++	++	-	-	-	-	-		-
GROS	1,7	1	1,5	1,2	1,9	1,7	1	1	1,3	2	1,3	2,2	1,3	1,3	1,3		1,4
BILIRUBINE ... T	5,8	5,5	4	12,5	2	3	2,5	27	9	9		4				20	17
D	2,2	1,6	1,4	8	1	1	1	12,5	4	3							14
I	3,6	3,9	2,6	4,5	1	2	1,5	14,5	5	6							3
FER SERIQUE	43	57	42	54	71	47	60	100	88	177						307	
Phosph. alcal.		52	32	30		20	15	48	25	30	32	25	40	62	60		110
- S.G.O.T.		55	39	45		55	48	218	43	57	50	55	70	50	108	190	110
- S.G.P.T.		11	16	13	11	12	6	67	12	4	8	4	4	4	17		21
PROTHROMBINE	100 %							100 %									
Electrophorèse (γ Glob.)	34,5 %	33,5	30	31,5	32	28	27	34	31	28,5							32 %
Antigène HEPATITE																	
- en D.C..... AG								⊖	⊕ 1/4								
AC								⊕ 1/4	⊕ 1/4								
PAC								⊖	⊕ 1/2								⊖
- en gélose						⊖	⊖	⊖									⊖
T.T.B.									⊖								⊖

PBF — REPRISE AMP

1er ICTERE — ARRET AMP

2e SUBICTERE — ARRET AMP

OBSERVATION N° 5

M. D... âgé de 38 ans, est hospitalisé le 29 mai 1969, pour juger de l'évolution d'un infiltrat pulmonaire bi-apical connu depuis 16 mois.

L'aggravation des lésions fait entreprendre le 4 juin le traitement suivant :

— Strepto : 1 g
— INH : 600 mg
— AMP : 600 mg

Les bilans hépatiques sont normaux. M. D... rentre chez lui le 10 août, sous surveillance de la consultation mensuelle.

Le 15 *janvier* 1970, soit 5 mois après la sortie de l'hôpital, il est revu avec un ictère cutanéo-muqueux, ce qui motive une nouvelle hospitalisation. Cet ictère, apparu depuis 5 jours, sera de courte durée : 1 semaine. Il a été précédé de troubles gastriques (nausées et vomissements).

Ponction biopsique du foie le 21-1-70 : hépatite cytolytique diffuse avec importante cholostase. On trouve quelques foyers de nécrose. Tous les hépatocytes sont intéressés par des images diverses de souffrance. A partir des espaces portes, se constitue une sclérose jeune, non mutilante, mais très inflammatoire.

Recherche de l'Antigène d'Hépatite : douteuse en gélose. Elle n'a pas été pratiquée en déviation du complément.

La Rifampicine, stoppée dès le début de l'ictère, est reprise le 20 janvier. Le malade sort début février, avec des tests hépatiques normaux. Il continuera encore deux mois son traitement anti-bacillaire, jusqu'à évolution satisfaisante des images pulmonaires.

- Bilans hépatiques -

DATES	4/VI/69	15/VII	22/VI	5/VII	6/VIII	DOMICILE	15/1/70	23/1/70
HANGER	+	-	-	-	-		+	-
BILIRUBINE .... T	6,5	3,5	2	3	4		23	9
D	2	1,5	1	1			11,8	4,2
I	4,5	2	1	2			11,2	4,8
FER SERIQUE	85 %	91			175		91	108
Phosph. alcal.	25	15		10	10		75	
- S.G.O.T..... (u.i.	32	45	40	42	43		150	80
- S.G.P.T..... (u.i.	4	13	9	25	6		210	30
PROTHROMBINE	100 %						100 %	
ELECTROPHORESE	normale						normale	
Antigène HEPATITE - en D.C.	non faite						non faite	
- en gélose							douteuse	
T.T.B. (non fait)								

ICTÈRE ↑REPRISE
ARRET AMP AMP

OBSERVATION N° 6

M. V... âgé de 26 ans, est hospitalisé dans le service le 27 janvier 1970, à la suite de la découverte d'une image sous-claviculaire gauche, alors que sa femme avait fait trois mois auparavant une tuberculose pleuro-pulmonaire, leur bébé une primo-infection et sa mère une atteinte plus légère (en même temps).

A l'entrée, l'état général est moyen.

Traitement :

— Strepto : 1 g pendant 1 mois puis EMB (1 g 200)
— INH : 500 mg
— AMP : 600 mg

Le 3 mars 1970, cinq semaines après l'entrée, des perturbations biologiques apparaissent. On arrête la Rifampicine 10 jours après, devant l'importance du syndrome cytolytique.

Ponction biopsique du foie le 9 avril 70 : Signes de regénération (anisocytose et anisocaryose).

Recherche de l'Antigène d'Hépatite : négative trois fois en gélose, mais sa mère avait eu dès l'entrée, une réaction positive pour l'Antigène en déviation du complément.

Pas de test de transformation blastique effectué.

Le malade sort le 16 avril 1970 avec des transaminases encore perturbées. Il a été autorisé fin juillet 1970 à reprendre son travail. On ne lui a pas readministré la Rifampicine. Les tests hépatiques restent perturbés encore au mois de juin (SGPT : 350 u.i)

- Bilans hépatiques comparatifs -

DATES	30/1/70	16/2/70	3/3/70	6/3/70	11/3/70	20/3/70	27/3/70	3/4/70	16/4/70
HANGER	-	+				-		-	-
GROS		1,5	1,8			2		1,9	1,5
BILIRUBINE.... T	9	5	4	5	5	7		5,5	15
D	5,2	1,5	1,9	2,1		2,8		1,5	8,8
I	3,8	3,5	2,1	2,9		4,2		4	6,2
FER SERIQUE	837	92	61	85		80			
Phosphat. alcal.	45	20	40		50	50		60	
- S.G.O.T.	50	70	235	450	490	600	600	600	500
- S.G.P.T.	17	32	210	190	320	430	410	410	450
PROTHROMBINE	100 %		90 %			100 %			
ELECTROPHORESE	normale					normale			
Antigène HEPATITE									
- en D.C.		non faite							
- en gélose		-				-			
T.T.B. (non fait)									

PBF↑

HEPATITE
ARRET AMP

Observation n° 7

M. C... âgé de 41 ans entre le 8 avril 1970 pour pleurésie séro-fibrineuse gauche, avec infiltrats nodulaires des deux sommets.

Traitement :

— AMP : 450 mg
— INH : 600 mg
— KANA : 1 g
— EMB : 1 g 200

L'ensemble est bien toléré jusqu'à la sortie de l'hôpital, le 25 juin 1970.

Le 13 août 1970, apparition d'un ictère cutanéo-muqueux à la vue duquel le médecin-traitant arrête la Rifampicine et adresse M. C... au service qui l'hospitalise un mois après pour faire un bilan. Le malade est encore ictérique, les urines sont très foncées.

La recherche de l'Antigène d'Hépatite demeure négative en gélose et en déviation du complément.

Les tests de transformation blastique à l'AMP sont négatifs (2 fois).

Pas de ponction biopsique du foie.

La Rifampicine ne sera jamais reprise chez M. C... qui va très bien.

ilans hépatiques comparatifs :

DATES	6/5/70	12/5/70	20/5/70	26/5/70	4/6/70	14/9/70
HANGER	-	-	-	+ +	+	+ +
GROS	1,4	1,8	1,6	2,4	2	1,8
BILIRUBINE ... T D I	4 1,5 2,5		4			47
FER SERIQUE	83 ɣ					199 ɣ
Phosph. alcalines	50	55	42,5	34	25	
- S.G.C.T.	35	48	50	56	60	100
- S.G.P.T.	7	5	11	8	8	95
PROTHROMBINE	100 %					100 %
ELECTROPHORESE	¿ Glob. 28 %					
Antigène HEPATITE						
- en D.C.						⊖
- en Gélose	⊖					
T.T.B. A.M.P.						⊖ ⊖

ICTÈRE
ARRET AMP

OBSERVATION N° 8

M. C... âgé de 49 ans, est un bacillaire ancien, traité depuis 1969 par PAS-Strepto-INH. Il entre dans le service le 24 mars 1970, en mauvais état général :

Anorexie - Postration - Douleur dans l'hypochondre droit.
Température variable avec clochers à 39°.
Légère hépatomégalie sans splénomégalie.
Les radio-tomographies montrent une opacité arrondie du sommet gauche et une autre, parahilaire, à droite.
Malgré le traitement (INH-Strepto-AMP), il n'y a aucune amélioration clinique.

Orientés par les anomalies du bilan hépatique, et les réactions virales, antigéniques, parasitaires étant négatives, les spécialistes pratiquent une artériographie du tronc cœliaque qui est interprétée comme typique d'une néoplasie hépatique, bien que la biopsie et la scintigraphie n'aient rien apporté dans ce sens. On ajoute au traitement de l'Emétine. En une semaine, la remontée de l'état général est spectaculaire, et il se maintiendra avec une deuxième cure emétinienne jusqu'à la sortie du malade en juillet.

Début août 1970, le malade revient comme prévu pour un bilan de surveillance. L'amélioration, tant clinique que radiologique persiste. L'artériographie cœliaque n'objective plus l'image tumorale de mai. Cependant, le bilan biologique demeure perturbé. En décembre 70, les chiffres seront encore anormaux.

La recherche de l'Antigène d'Hépatite n'a jamais été pratiquée chez ce malade difficile.

La Rifampicine n'a jamais été interrompue. M. C... va bien actuellement, toujours surveillé par les phtisiologues et les hépatologues.
Ponction biopsique le 8 mai 1970 :

— Foie un peu augmenté de volume mais macroscopiquement normal.
— Lésions hépatocytaires discrètes avec anisocytose et anisocaryose marqués. Quelques nécroses focales entourées de polynucléaires. Les espaces portes sont parfois infiltrés de cellules inflammatoires. L'ensemble évoque une atteinte subaiguë vraisemblablement iatrogénique.

DATES		26/3/70	7/4/70	5/5/70	29/5/70	DOMICILE	8/9/70	17/9/70	22/9/70	29/9/70	XII/70
HANGER		-	+	+	-		+ +	+ + +	+ + +	+ + +	
GROS		1,7		1,2	1,5		1,1	1,2	1,4	1,4	
Cholestérol		1,60			2,70		2,15				
BILIRUBINE ...	T	4		5	3		10				
	D	1,9		2			4				
	I	2,1		3			6				
FER SERIQUE		29 γ		26 γ			156 γ				
Phosph. alcal.		40		65	70			75		110	72
- S.G.O.T.		63	105	115	52		198	140	99	90	60
- S.G.P.T.		14	37	21	9		53	60	35	45	
PROTHROMBINE		100 %					65 %				
ELECTROPHORESE (γ Glob.)							28 %				
Antigène HEPATITE - pas fait -											
T.T.B. (non fait)											

PBF

DEBUT AMP

EMETINE

OBSERVATION N° 9

M. H... âgé de 41 ans, entre début juin 69 pour une opacité parahilaire droite étendue et une adénopathie axillaire gauche volumineuse (biopsie positive). Etat général altéré.

Traitement :

— INH : 450 mg
— AMP : 600 mg
— Strepto : 1 g.

M. H... reste trois mois à l'hôpital, et reprend son travail début octobre 1969, sous la surveillance mensuelle de la consultation.

Le 20 octobre 69, soit cinq mois après le début du traitement, apparition d'un ictère franc, cutanéo-muqueux, qui nécessite la réhospitalisation. Arrêt de la Rifampicine.

— La ponction biopsique du foie effectuée le 30 octobre montre des images de nécrose acidophile, avec anisocytose et fibrose débutante du mésenchyme. Cholostase intra-hépatocytaire avec thrombibiliaires.
Au total, cytolyse avec cholostase. Insuffisance cellulaire modérée.

— Une seconde ponction biopsique sera pratiquée avant la sortie le 8 janvier 1970 :
Aspect d'hépatite aiguë.

Le 27 janvier 1970, subictère qui entraîne une nouvelle hospitalisation. Cette seconde poussée d'hépatite régressera lentement sous cortico-thérapie (du 31-1-70 au 8-4-70).

A cette date, la recherche de l'Antigène d'Hépatite en gélose est trois fois négative. Un test de transformation blastique sera pratiqué plus tard pour l'AMP : il sera négatif.

La Rifampicine est réadministrée le 14 avril. Elle est bien tolérée. Le malade reprend son travail fin septembre 70 et va bien.

	1ère HOSPITALISATION				2e HOSPITALISATION							
DATES	21/X	3/XI	16/XII	DOMICILE	26/1/70	2/2/70	16/2	16/3	13/4	20/4	27/4	4/4
HANGER	+ + +		+		+ +	+	+	+	+ + +	+	+ +	+
GROS	2,4		2		2	1,8	1,8	1,8	2,2	2,2	1,6	1,6
Cholestérol	1,90	2,50	2,45		2,80	3,3	3,25	2,35				
BICIRUBINE.... T	110	90	14,2		4,2	4	4		5			
D	80	63	8		1,3	1,5	1,5		2			
I	30	27	6,2		2,9	2,5	2,5		3			
FER SERIQUE	253 γ	193	128		182	116		62	98			
Phosph. alcal.	148	130	7					20		59		80
- S.G.O.T.	2200	800	4				30	35,5		19		
- S.G.P.T.	700	590	10		6		17	12	6	4	5	4
PROTHROMBINE	90 %				100 %							
ELECTROPHORESE	γGlob.↗				normale							
Antigène HEPATITE - en gélose	non fait				⊖	⊖	⊖					

PBF
ICTERE
ARRET AMP

PBF

REPRISE AMP

TTB

Observation n° 10

M. F... âgé de 50 ans est hospitalisé dans le service le 17 avril 1970. La preuve bactériologique de son atteinte ne sera jamais faite, mais un traitement d'épreuve est instauré :

INH-Strepto-AMP (600 mg)

Les bilans biologiques sont normaux.

La recherche de l'Antigène d'Hépatite effectuée en déviation du complément est :

— le 27-4-70 : négative pour l'Antigène au 1/2 ; négative pour l'Anticorps au 1/2. Positive pour le pouvoir anti-complémentaire au 1/2.

— le 11-5-70 : positive au 1/8 pour l'Antigène ; positive au 1/8 pour l'Anticorps ; le Pouvoir anticomplémentaire est positif au 1/4.

M. F... rentre chez lui le 1er juillet.

Fin août 1970, son médecin personnel, alerté par de l'asthénie, des nausées, fait pratiquer un bilan hépatique et arrête la Rifampicine à la vue d'un ictère. Celle-ci ne sera pas reprise.

La guérison intervient en quatre semaines. Nous n'avons pu avoir plus de détails sur l'évolution de l'hépatite, survenue en dehors du service.

DATES	20/4	27/4	15/5	27/5	29/6	VIII
HANGER			+	-	-	
GROS		2	2	1,8	1,7	
Cholestérol	2,10	2,35	2,15	2,10	2,20	
BILIRUBINE.... T	5	4	5,5	4		
D						
I						
FER SERIQUE						
Phosph. alcal.	35	24	35	25		
- S.G.O.T.	30	25	28	40	35	340
- S.G.P.T.	3	3	5	3		500
PROTHROMBINE	100 %					
ELECTROPHORESE	normale					
Antigène HEPATITE						
- en D.C..... AG		$\ominus^{1/2}$	$\oplus^{1/8}$			
AC		$\ominus^{1/2}$	$\oplus^{1/8}$			
PAC		$\ominus^{1/2}$	$\oplus^{1/4}$			
T.T.B. (non fait)						

HEPATITE
ARRET AMP

OBSERVATION N° 11

M. C... âgé de 39 ans, est hospitalisé le 21 août 1969 pour un infiltrat pulmonaire bi-apical excavé du sommet gauche.

Traitement :

— AMP : 600 mg
— Strepto : 1 g
— INH : 500 mg (intra-musculaire).

Lorsqu'il quitte le service fin octobre, ses tests de floculation sont perturbés.

Le 5 janvier 1970 : subictère précédé d'asthénie, nausées, vomissements. Légère hépatomégalie à 1 travers de doigt. L'ictère devient intense le 15 janvier sans prurit ni douleur. On stoppe la Rifampicine.

— le 19 janvier, *la recherche de l'Antigène d'Hépatite* est négative en gélose mais par la réaction de déviation du complément, l'Antigène est positif ; le pouvoir anti-complémentaire : négatif.

— Le 22 janvier, *la ponction biopsique du foie* objective une hépatite massive, avec nécrose hépatocytaire et infiltrats lymphocytaires.

— le 8 mars, les hépatocytes sont chargés de macro et micro vésicules stéatosiques. Anisocaryose assez prononcée.

— Le 17 juin, stéatose irrégulièrement répartie. Quelques foyers de nécrose avec des bandes de sclérose riches en éléments inflammatoires, partant des espaces portes et affectant une architecture mutilante de type cirrhogène.

Un test de transformation blastique a été négatif pour l'AMP.

L'ictère a regressé au bout d'un mois. Mais devant l'échec partiel des corticoïdes sur cette hépatite, les spécialistes mettent ce malade aux immuno-dépresseurs qui normalisent rapidement les tests.

Ce malade, régulièrement suivi par les hépatologues, a été autorisé à reprendre son travail en décembre 70. La Rifampicine n'a pas été réadministrée.

- Bilans hépatiques comparatifs -

DATES	19/8	27/10	7/1	19/1	28/1	4/2	16/2	23/2	9/3	17/3	28/4	5/5	20/5	26/5	3/6	24/6
HANGER		++++	++	++	++++	++	+++		+++	++	++++		+++		++++	+++
GROS		1,1	1,9	1,8	1,2	1,5	1,4	2,1	2	1,8	2,6		2,2		2,1	1,5
Cholestérol	2,25	2	2,6	2,5	2,9	2,8	3,5	2,65	2,70	2,90	2,65		2,25		2,40	2,20
BILIRUBINE.... T	10	6,5	14	80	174	46	18	19	14	15	7		7		13	8
D		2,8	8,8	70	148	30	12,5	9,8	4	9,8	3		3		4	3
I		3,7	5,2	14	26	16	5,5	9,2	10	5,2	4		4		9	5
FER SERIQUE		70	171	176	232		148			125	110	136			153	161
Phosph. alcal.	20		90	134	90				4		40				50	25
- S.G.O.T.	35	70	450	1720	2080			150	210	175	140	130	220	600	170	190
- S.G.P.T.			630	660	90	270	160	145	170	170	140	75	100	110		51
PROTHROMBINE																
ELECTROPHORESE																
Antigène HEPATITE																
- en D.C..... AG				⊕									⊖			
AC				⊖									⊖			
PAC				⊖									⊖			
- en gélose				⊖	-								⊖			
	1ère Hospitalisation			PBF	TTB				PBF				2ème Hospitalisation			PBF

ICTERE
ARRET AMP

OBSERVATION N° 12

M. B... âgé de 71 ans est adressé dans le service le 9 mars 1970 pour une forte altération de l'état général. A la radio, on trouve des images nodulaires à droite, excavées en tomographies, des macronodules à gauche avec réaction pleurale. Malgré la bacilloscopie positive en direct, les recherches s'orientent vers la possibilité d'une métastase à gauche. La néoplasie primitive est retrouvée au niveau de la prostate.

A l'entrée, les tests hépatiques sont normaux. Un traitement anti-bacillaire est entrepris. En un mois, s'installe une hépatite cholostatique, intense.

Recherche de l'Antigène d'Hépatite :

— le 13-3-70 : négative en gélose.

— le 23-3-70 : en Déviation de complément. Recherche Ag 1/2 positive ; PAC : négatif ; en gélose négatif.

Une biopsie hépatique le 13-4-70 montre l'absence de tout signe de néoplasie primitive ou secondaire, mais des lésions parenchymateuses importantes avec nécrose parcellaire. Surcharge biliaire intense intra-hépatocytaire avec hépatosidérose.

L'évolution vers la mort intervient rapidement (le 16-4-70).

DATES	13/3/70	20/3/70	31/3/70	6/4/70	13/4/70
HANGER	-	+ + +	+ + + +		+ + + +
GROS	2,3	1,2	1	1	0,9
BILIRUBINE.... T		4	21	4	60
D		1,5	10	2	35
I		2,5	11	2	25
FER SERIQUE	55		79γ		73γ
Phosph. alcal.	35	53	85	170	150
- S.G.O.T.	52	85	85	70	130
- S.G.P.T.	8	24	52	270	60
PROTHROMBINE	95 %			55 %	
ELECTROPHORESE					
Antigène HEPATITE					
- en D.C..... AG		⊕ 1/2			
AC		⊖			
PAC		⊖			
- en Gélose	⊖	⊖			
T.T.B. (non fait)					

OBSERVATION N° 13

M. B... âgé de 38 ans, est hospitalisé dans le service le 4 janvier 1970 pour une atteinte pulmonaire du lobe moyen, avec atelectasies et bronchectasies. Les bacilloscopies sont positives.

Traitement :

— Strepto : 1 g
— INH : 500 mg
— AMP : 600 mg

Les tests hépatiques sont normaux. Mais le 13-5-70, la recherche de l'Antigène d'Hépatite en déviation du complément est positive au 1/4 pour l'Antigène ; négative au 1/2 pour l'Anticorps. Elle est positive au 1/2 pour le pouvoir anti-complémentaire.

Le 21-5-70, toujours en déviation du complément, les trois réactions sont négatives. M. B... part en établissement de cure le 3 juin.

Le 10 *juillet* 1970, le Médecin-Directeur interrompt la Rifampicine à la vue d'un ictère progressif, accompagné de prurit modéré. Pas de signes digestifs.

Au bout d'un mois, les examens biologiques hépatiques redeviennent normaux. Mais la Rifampicine ne sera pas readministrée. M. B... va bien. Son traitement s'est terminé fin décembre (INH - EMB).

Bilans hépatiques comparatifs.

DATES	12/1/70	16/1/70	12/2/70	15/3/70	19/4/70	20/5/70	Etablissements CURE	10/7	24/7	31/7	14/8
HANGER	+	-	+		-	+		+ +	+ +		
GROS	1,8	1,8	1,6		2	1,8		1,8	1,6	1,50	
Cholestérol	2,4	2,3	2,5	2,50	2,85	3,25		1,80		1,90	
BILIRUBINE.... T	6,8	4	3,5	6	5	4		37	153	54,9	
D	2,2	1,5	1	2	2,1	1,5		24	138	31,2	
I	4,6	2,5	2	4	2,9	2,5		13	15	23,7	
Phosph. alcal.	2,8	2,5	6,9	2,5	-	4		-	-	-	
- S.G.O.T.	50		35		45	52		490 u.i.	290	69	13 u.i.
- S.G.P.T.	4	6	5		8	6		520 u.i.	400	160	29 u.i.
PROTHROMBINE	100 %				90 %			55 %	80 %	90 %	
ELECTROPHORESE	normale										
Antigène HEPATITE											
- en D.C..... AG						+ 1/4 puis ⊖					
AC						- 1/2 " ⊖					
PAC						+ 1/2 " ⊖					
T.T.B. (non fait)											

ICTERE
ARRET AMP

B. — CARACTERES DE CES HEPATITES

1) Généraux.

— *Fréquence.* Donc, sur 206 malades traités par la Rifampicine en association avec l'INH et un autre antibiotique, 15 hépatites ont été déclarées ou sont intervenues dans le service. Elles ont concerné 13 de nos malades.

— *Sexe. - Age.* 6 interviennent chez des femmes, 9 chez des hommes. Deux de ces femmes ont mené à bien leur sixième et cinquième grossesse malgré deux hépatites récidivantes.

— 2 malades ont moins de 30 ans,
— 7 malades ont entre 30 et 50 ans,
— 4 malades ont plus de 50 ans.

— *Atteintes tuberculeuses.* Dans l'ensemble, on peut dire qu'elles sont de gravité moyenne :
— 5 malades n'avaient jamais été traités auparavant.
— 8 étaient porteurs de tuberculose ancienne, déjà soignée plusieurs fois avec différents tuberculostatiques.

— *Etat général et affections concomitantes.* L'état général était bon dans cinq cas, médiocre chez huit autres malades avec amaigrissement, fébricule, anémie et VS accélérée. Parmi ces derniers, on trouve une insuffisance respiratoire due à un asthme ancien, un épithélioma du col utérin non évolutif, une hépatite subaiguë dont l'étiologie est encore inconnue ; enfin, un néoplasme prostatique à métastase pleuro-pulmonaire.

Nous n'avons trouvé dans aucune observation des traces d'éthylisme. L'enquête que nous avons pu mener à ce sujet a été négative.

— *Date d'apparition de l'ictère ou de l'hépatite.*

Précoces, 4 :
— Premier mois : 3, dont le cancer de la prostate et du col utérin.
— Deuxième mois : 1.
— Troisième mois : 0.

Tardifs, 11 :
— Quatrième mois : 2, dont l'insuffisance respiratoire chronique.

OBSERVATION	SEXE	AGE	TUBERCULOSE NOUVELLE	TUBERCULOSE DEJA TRAITEE	AFFECTIONS CONCOMITANTES	TRAITEMENT ASSOCIE	DOSE AMP	DELAI APPARITION	STOP TRAITEMENT	REPRISE	EVOLUTION
N° 1	F	72		+	Asthme	INH-EMB	450	4 mois	oui	non	15 jours
2	F	59		+	Cancer col utérin	INH-STREPTO	600	3 semaines	oui	oui-1mois	21 jours
3 (1	F	29	+		-	INH-STREPTO	600	1 mois	oui	oui-1mois	1 mois
3 (2					grossesse			7 mois	oui	non	1 mois
4 (1	F	34		+	-	INH-EMB-KANA	600	4 mois	oui	oui-1 mois	1 mois
4 (2					grossesse			7 mois	oui	non	1 mois
5	H	38		+	-	INH STREPTO	600	7mois	oui	oui après 8 jours	15 jours
6	H	26	+		-	INH-STREPTO	600	2 mois	oui	non	I mois I/2
7	H	41		+	-	INH-KANA-EMB	450	4 mois	oui	non	1 mois
8	H	48			Hépatite	INH	600	5 mois	non	-	5 mois
9	H	41		+	-	INH-STREPTO	600	5 mois	oui	oui	en 6 mois
10	H	50	+		-	INH-STREPTO	600	5 mois	oui	non	1 mois
11	H	39		+	-	INH-STREPTO	600	5 mois	oui	non	3 mois
12	H	71	+		Cancer prostatique	INH-STREPTO	600	3 semaines	oui	-	décés*
13	H	38	+		-	INH-STREPTO	600	6 mois	oui	non	1 mois

Tableau n° V

Ce tableau résume les principaux caractères généraux de ces hépatites.

*Cancer prostatique avec métastases pleuro-pulmonaires.

— Cinquième mois : 5, dont l'hépatite subaiguë.
— Sixième mois : 0.
— Septième mois : 4, dont deux grossesses.

— *Evolution.*

— *Une seule* de ces hépatites s'est terminée par un décès (cancer secondaire pleuro-pulmonaire).

— *Cinq malades* garderont vraisemblablement des traces de leur atteintes (Observations n° 1, 6, 8, 9, 11).

— *Les huit autres* ont retrouvé une fonction hépatique normale. Nous en sommes sûrs pour ceux qui ont été traités dans le service.

— *Le traitement* a été interrompu dans 14 cas sur 15 (sauf observation n° 8); définitivement 8 fois. Repris 5 fois : 3 fois bien toléré, 2 récidives.

— *Les modifications biologiques* ont duré le plus souvent entre quinze jours et un mois. Deux fois, elles ont persisté quatre et six mois.

Il est intéressant de noter que trois hépatites sont intervenues alors que les malades recevaient 50 mg/jour d'Hydrocortancyl. Cinq autres malades ont été améliorés par l'administration de corticoïdes, mais il a fallu une fois recourir aux immuno-dépresseurs.

2) Caractères biologiques.

a) *Deux de ces hépatites n'ont pas été ictérigènes* (Observations n° 6 et n° 8). Nous pensons que l'importance des perturbations permettent de les diagnostiquer comme « hépatites non ictérigènes ».

b) *Mode de surveillance des malades.*

La surveillance biologique des malades a suivi en importance les développements donnés à la suspicion de toxicité hépatique de la Rifampicine.

Au début, nos malades étaient systématiquement soumis à un bilan hépatique complet, entrant dans le cadre des explorations pratiquées lors d'une hospitalisation. Puis les épreuves s'allégeaient.

Mais, au fur et à mesure que le nombre d'hépatites signalées augmentait, les malades ont été surveillés : A l'entrée, la première semaine, après 15 jours, à la fin du premier mois, du deuxième mois, etc..., toute perturbation entraînant une fréquence accrue. Le tout, noté sur un tableau nominal et comparatif.

Parmi les épreuves dont nous possédions les résultats, nous avons conservé comme principaux critères :

— Test de Hanger
— Electrophorèse — *Inflammation mésenchymateuse.*

— Phosphatase alcaline
— Bilirubine avec augmentation Biliribune D — *Rétention.*

— Fer sérique
— SGPT — *Cytolyse.*

— Cholestérol estérifié
— Prothrombine — *Insuffisance cellulaire.*

— L'épreuve à la BSP étant souvent modifiée par le traitement, nous ne l'avons pas retenue.

c) *Fonction hépatique avant l'administration de Rifampicine.*

— 3 malades n'ont pas été contrôlés.
— 1 malade présentait une augmentation des gammaglobulines isolée avec des test de floculation perturbés.
— Les autres étaient normaux.

d) *Perturbations apparues avant la coloration des téguments ou le maximum de l'hépatite.*

— Deux fois, ce sont les tests hépatiques qui ont signalé l'hépatite, puisqu'il n'y a pas eu d'ictère (Obs. n° 6 et n° 8).

— Il est arrivé que le bilan hépatique ait « annoncé » qu'il se passait quelque chose au niveau de l'hépatocyte, comme une compétition difficile. Ceci lorsque l'accident s'est installé en cours d'hospitalisation. C'est, en particulier, le cas des observations n° 2, 6, 12, où l'atteinte hépatique a été précoce (du 30e jour au 50e) : On observe une modification des tests de floculation et une hypertransaminasémie progressive, sans rétention biliaire.

OBSERVATIONS	BILANS HEPATIQUES			
n° 2	TESTS AYANT VARIES	ENTREE	APRES 10 jours d'AMP	ICTERE au 30e jour
	HANGER	-	+ +	+ + + +
	Cholestérol	1,90	2,17	2,32
	BILIRUBINE	3	7	31
	Phosph. alcal.	60	-	80
	FER SERIQUE	45 γ	104 γ	111 γ
	S.G.O.T.	60	128	150
	S.G.P.T.	9	77	51
n° 12	TESTS AYANT VARIES	ENTREE	APRES 17 JOURS d'AMP	ICTERE au 30e jour
	HANGER	-	+ + + +	+ + + +
	GROS	2,3	1	0,9
	BILIRUBINE T	4	21	60
	Phosph. alcal.	35	85	150
	S.G.O.T.	52	85	130
	S.G.P.T.	8	52 - 270	- 60
n° 6	TRANSAMINASES	ENTREE	APRES 2-3-4 et 5 semaines d'AMP	HEPATITE 7e SEM.
	S.G.O.T.	50	70-235 450 490	600
	S.G.P.T.	17	32-210 190 320	430

TABLEAU n° VI : - PRINCIPALES VARIATIONS OBSERVEES AVANT LES ATTEINTES PRECOCES -

— Lorsque l'ictère est survenu après la sortie de l'hôpital, il n'y a pas eu de surveillance biologique dans les jours précédents.

Dans les hépatites plus tardives (à partir du quatrième mois), telles les observations n° 4, 9, des modifications de cet ordre ont pu être remarquées.

Il nous a paru intéressant de noter, chez trois malades, en cours d'hospitalisation et bien avant l'accident aigu, que les tests de floculation avaient varié de façon notable, ainsi que les transaminases, les deux premières semaines de l'administration. Puis tout se normalisait.

Enfin, sur le plan clinique, une asthénie, une anorexie avec état nauséeux, ont précédé en général les signes biologiques. Mais l'intolérance gastrique des anti-tuberculeux est reconnue. A ce stade, compte tenu du contexte, on pouvait facilement impliquer ces signes frustres à la thérapeutique.

e) *Caractères de chaque hépatite en fonction des tests retenus.*

LESIONS	CHOLOSTASE				CYTOLYSE			INFLAMMATION MESENCHYMATEUSE		INSUFFISANCE CELLULAIRE
TESTS	BILIRUBINE T.D.I.			PHOSPHAT. ALCALINES	S.G.O.T.	S.G.P.T.	Fe. S.	HANGER	ELECTROPHORESE	PROTHROMBINE
OBSERV.										
n° 1	69	42	27	80	215	62	52	-	normale	100 %
n° 2	31	22	9	80	150	51	111	+ + + +	γ Glob. ↗	100 %
n° 3_1	102	75	27	117	410	68	138	+ + + +	normale	?
2	260	176	84	205	1 350	230	87	+ + +	normale	55 %
n° 4_1	27	12,5	14,5	48	218	67	100	+ + +	↗ γ Glob.	100 %
2	17	14	3	110	110	21	?	-	↗ γ Glob.	?
n° 5	23	11,8	11,2	75	150	210	91	+	normale	95 %
n° 6	7	2,8	4,2	50	600	430	80	-	normale	100 %
n° 7	47	?	?	?	100	95	199	+ +	↗ γ Glob.	100 %
n° 8	10	4	6	75	198	53	156	+ +	↗ γ Glob.	65 %
n° 9	110	80	30	148	2 200	700	253	+ + +	↗ γ Glob.	90 %
n° 10					340	500				
n° 11	14	8,8	5,2	90	1 450	630	171	+ +	?	?
n° 12	60	35	25	150	130	60	73	+ + + +	↗ γ Glob.	55 %
n° 13	37	24	13		490	520		+ +	?	55 %

TABLEAU n° VII : - CARACTERES BIOLOGIQUES DES ACCIDENTS HEPATIQUES -

- ↗ γ Glob. = chiffre supérieur à 28 % de Gamma Globulines.

- Les Transaminases et les Phosphatases ont été dosées en unités internationales.

En fonction du tableau n° VII, nous voyons que :

— *La cholostase* - rétention biliaire est

  — importante 10 fois sur 15
  — moyenne 3 fois sur 15
  — nulle 2 fois.

— Le plus souvent, c'est la bilirubine, directe ou conjuguée, qui est augmentée (10 fois).
— Les phosphatases alcalines sont relativement élevées chez tous nos malades.

— *Le degré de cytolyse* est variable. Toutes les atteintes ne sont pas cytolytiques :

— 7 fois les SGPT sont inférieures à 65 u. i.

— Lorsque la cytolyse est confirmée par l'anatomie pathologique, le taux de SGPT n'atteint jamais des chiffres supérieurs à 700 u. i.

— Mais les SGOT, pourtant moins spécifiques du fonctionnement hépatique, sont, en rapport, plus augmentés (jusqu'à 2 200 u. i.).

— *La réaction mésenchymateuse* est pratiquement toujours associée.

— 4 malades arrivent à un certain degré d'insuffisance cellulaire.

f) *Anatomie pathologique.*

Les prélèvements biopsiques n'ont évidemment pu être pratiqués que sur les malades hospitalisés et dont l'état général pouvait supporter cette épreuve supplémentaire.

Il aurait été intéressant de pouvoir comparer les coupes de parenchyme hépatique des jeunes femmes ayant récidivé. La grossesse avancée a fait écarter cet examen.

De l'ensemble des 13 études microscopiques effectuées, nous pouvons dire que :

— les lésions sont d'intensité modérée mais diffuses à tout le parenchyme;

— les hépatocytes sont toujours ballonnisés avec tendance à la stéatose ou à la nécrose en foyers ;
— la cholostase est le plus souvent intra-hépatocytaire, sauf

dans un cas où il y a formation de véritables thrombi biliaires ;

— la souffrance mésenchymateuse est appréciée différemment suivant que le prélèvement comporte ou non des espaces portes. Elle évolue parallèlement à la souffrance hépatocytaire, pouvant aller jusqu'à la sclérose mutilante.

— Dans un cas (Obs. n° 2), présence d'un granulome avec cellules histiocytaires.

— Dans les cas où une seconde biopsie a pu être effectuée, la régénération (anisocytose avec anisocaryose) apparaît trois semaines à un mois après l'épisode aigu.

3) Caractères sérologiques.

a) La plus importante des réactions sera pour nous la recherche de l'Antigène d'Hépatite (Au/Sh). La fréquence des examens a suivi le cours de la surveillance biologique dans cette période de quinze mois. Ils ont été plus nombreux à la fin qu'au début, au fur et à mesure que l'attention était attirée par le nombre d'accidents.

— Quatre malades, seulement, ont échappé, en début de traitement et pendant l'hépatite, à cet examen. L'observation n° 8 n'a jamais été explorée.

— On remarquera qu'en gélose, la réaction a toujours été négative, alors qu'en déviation du complément elle apparaît beaucoup plus souvent positive.

Nous obtenons deux séries de résultats :

— des réactions positives dès le début du traitement, qui se négativent rapidement ;

— des réactions positives pendant l'ictère ou l'hépatite, passagères, elles aussi.

Enfin, dans les cas où la réaction a été positive, les résultats ne sont pas superposables : l'Anticorps apparaît une fois le premier, précédant de huit jours l'Antigène, ou bien c'est le pouvoir anticomplémentaire qui alertera tout d'abord.

b) Test de transformation blastique (T.T.B.).

Chez cinq malades, ce test a été pratiqué pour la Rifampicine. Il a toujours été négatif. Nous avons fait état, plus haut, de réserves émises par le laboratoire quant aux résul-

OBSERVATIONS	1	2	3_1	3_2	4_1	4_2	5	6	7	8	9	10	11	12	13
DEBUT du TRAITEMENT			0	0		0	0		0	0	0		0		
AG	+ 1/8	-			-			-				+ 1/8		+ 1/2	+ 1/4
AC	+ 1/4	-										+ 1/8		-	-
PAC	+ 1/2	-										+1/2 +1/4		-	+ 1/2
PENDANT L'HEPATITE			0				douteuse en gélose			0		0		0	0
AG	-	+		-	+1/4 ⊕1/4	-		-	-		-		+		
AC	-	-		-	- +1/4	-							-		
PAC	-	-		-	- +1/2	-							-		

TABLEAU n° VIII - RESULTATS DE LA RECHERCHE DE L'ANTIGENE D'HEPATITE, DE L'ANTICORPS ET DU POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE - (par la déviation du complément)

tats. En effet, le produit lysait un grand nombre de cellules dès qu'on les mettait en contact, mais ces examens ont été refaits par la suite dans de bonne conditions.

SYNTHESE

De cette longue étude, nous pouvons tirer quelques grandes lignes :

— Une phase prodromique clinique et biologique semble précéder l'installation de l'hépatite.

— Ces atteintes hépatiques sont mixtes parfois : cytolytiques et cholostatiques, mais le plus souvent elles ne sont que cholostatiques. Les variations ne sont pas homogènes et on ne peut pas en dégager un type représentatif.

— L'âge ne semble avoir aucune influence, pas plus que la dose d'antibiotique.

— Les atteintes hépatiques n'ont jamais mis en jeu le pronostic vital de nos malades ; ceux qui avaient déjà reçu d'autres antituberculeux ont présenté des lésions à évolution plus lente et dont les séquelles peuvent être définitives (Obs. n° 2, n° 8, n° 11).

— Tous ces malades recevaient en même temps de l'Isoniazide.

— Au cours de l'administration du traitement antibacillaire comprenant de la Rifampicine, on a observé parfois des variations de la réaction Antigène Australien.

Le tableau n° 9 synthétise ces diverses remarques.

Nous ne pouvons encore faire la part de responsabilité de la drogue incriminée. Ne peut-il s'agir d'hépatites virales ? Quels sont les caractères des hépatites toxiques médicamenteuses ? A quoi faut-il penser encore devant un ictère survenu chez un tuberculeux ?

OBSERVATIONS	1	2	3_1	3_2	4_1	4_2	5	6	7	8	9	10	11	12	13	TOTAL
DATE D'APPARITION	T	P	P	T	T	T	T	P	T	T	T	T	T	P	T	P = 4 T = 11
CYTOLYSE	0	+	+	+	+	0	+	++	+	0	++	++	++	0	++	0 = 4 + = 6 ++ = 5
CHOLOSTASE	+	+	++	++	+	+	+	0	+	0	++	+	++	+	+	0 = 2 + = 9 ++ = 4
INFLAMMATION MESENCHYMATEUSE	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	?	+	+	+	0 = 2 + = 12
INSUFFISANCE CELLULAIRE	0	0	+	+	0	0	0	0	0	+	0	?	0	+	+	+ = 5 0 = 9
ANTIGENE AUSTRALIEN	+	+			+							+	+	+	+	+ = 7 douteuse : 1
EVOLUTION	C	C	C	C	C	C	C	L	L	L	L	C	L	décès	C	C = 9 L = 5
PRONOSTIC	B	B	B	B	B	B	B	S	S	S	S	B	S	–	B	S = 5 B = 9

TABLEAU N° IX : Synthèse

P = Précoce
T = Tardive
0 = Nulle
+ = Modérée
++ = Importante
C = Courte durée
L = Longue durée
B = Bon
S = Séquelles probables

C. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Rappel des caractères de l'hépatite toxique médicamenteuse.

2) Rappels sur les hépatites virales.

3) Autres étiologies a envisager.

1. — HEPATITES TOXIQUES MEDICAMENTEUSES

Il semblerait que le problème des hépatites médicamenteuses soit la rançon de l'évolution thérapeutique. Elles sont liées à la mise dans le commerce de nombreuses et puissantes drogues et aussi à une consommation de plus en plus élevée de médicaments. Mais il est rare que l'on puisse affirmer la responsabilité totale de la drogue, bien que la liste des médicaments supposés nocifs s'allonge régulièrement.

Définition et classification.

On réserve habituellement le nom d' « hépatite toxique » aux « atteintes hépatiques provoquées par des corps possédant une toxicité directe pour le foie ; celle-ci est caractérisée par la possibilité de reproduction expérimentale des lésions humaines, la relation de proportionnalité entre la dose etles effets, par un intervalle de temps à peu près constant et, bref, entre l'administration du produit et la survenue des lésions ; enfin, des anomalies histologiques toujours identiques ». (Ch. Sicot).

En réalité, cette définition correspond à une forme d'hépatite médicamenteuse rare. Actuellement, on classerait plutôt les hépatites en deux groupes :

— celui où l'ictère est dû à l'accumulation de Bilirubine directe ou conjuguée,
— celui où l'ictère est dû à l'augmentation de Bilirubine libre sans hémolyse, cadre très étroit.

Dans le premier groupe, à Bilirubine directe, trois formes sont distinguées : hépatite cytolytique, hépatite cholostatique, formes mixtes. Les agents responsables ne sont évidemment pas les mêmes, mais souvent le tableau clinique est peu différent l'un de l'autre et même analogue à l'hépatite virale.

Tableau clinique.

— *Hépatites cytolytiques :* Analogues à l'hépatite virale, mais quelques signes d'origine allergique peuvent alerter : rash cutanés, scarlatiniformes, éosinophilie sanguine, urticaire... A la période d'état, l'ictère est apyrétique avec hépatomégalie modérée, sans splénomégalie. L'exploration fonction-

nelle montre une atteinte de l'ensemble des fonctions hépatiques : syndrome de rétention biliaire (type conjugué), syndrome d'insuffisance cellulaire, syndrome de cytolyse très marqué, inflammation mésenchymateuse variable.

— *Hépatite cholostatique :* Analogue à celui d'ictère par rétention. Pas de syndrome de cytolyse.

— *Les formes mixtes* présentent les deux syndromes majeurs de cytolyse et cholostase.

Evolution.

— *Formes cytolytiques :* Régression rapide des signes fonctionnels, plus lente des signes biologiques, mais la proportion des formes graves est plus élevée.

— *Formes cholostatiques :* Les plus bénignes, mais lente régression.

Anatomie pathologique.

Tous les stades de dégénérescence se rencontrent, depuis la ballonnisation simple des hépatocytes jusqu'à la nécrose massive, mais c'est la stéatose qui est le plus souvent prédominante. La cholostase s'intrique avec les lésions cytolytiques.

Dans les formes cholostatiques pures, avec bouchons bilieux centro-lobulaires, les hépatocytes sont intacts : une hyperplasie kupférienne est possible.

Comme l'on peut voir, il n'existe pas de spécificité histologique, d'autant plus que ces observations sont le résultat de ponctions biopsiques chez l'homme. L'expérimentation sur l'animal ne produit pas souvent de lésions ou bien est insuffisante dans le temps.

Mécanismes pathogéniques.

Deux mécanismes sont en principe évoqués : la toxicité vraie et l'idiosyncrasie. La toxicité vraie est rarement en cause car, comme l'indique sa définition, les lésions sont proportionnelles à la durée et à la dose. Le plus souvent, l'expérimentation chez l'animal décèle l'hépato-toxicité, et l'étude de la drogue est abandonnée à ce stade.

L'idiosyncrasie est un mécanisme sous lequel on peut grouper les ictères par compétition et ceux par hypersensibilité.

— *Dans l'hypersensibilité,* la pathogénie de la cholostase peut être un trouble de la sécrétion biliaire (compression des canalicules par les hépatocytes ballonnisés). Celle-ci serait secondaire à l'atteinte cellulaire, dans cette hypothèse.

On invoque alors un mécanisme de sensibilisation constitutionnelle ou acquise. La fonction antitoxique du foie est supportée par les enzymes microsomales. On peut supposer que certains sujets sont génétiquement exposés aux agressions médicamenteuses suivant la maturité enzymatique de leurs cellules hépatiques.

Il a été démontré que la vitesse de métabolisation de l'INH est variable suivant les sujets et leur répartition géographique. Les inactivateurs lents sont plus exposés que les inactivateurs rapides. Ceci est confirmé par l'expérimentation de cet antibiotique sur différentes races de souris, plus ou moins hépato-sensibles.

Le Phénobarbital activerait notablement les enzymes microsomales et protègerait ainsi davantage la cellule (Black et Sherlock), par induction enzymatique sur la glycuronyltransférase.

Dans les cas où l'hypersensibilité a pu être confirmée par des tests cutanés positifs, l'explication a été rapide. Peut-être cette recherche serait-elle souhaitable ?

— *La compétition* se comprend plus facilement pour les produits dont le métabolisme intervient au niveau du foie. Il semble que cette compétition puisse s'exercer soit à l'entrée dans l'hépatocyte (phase de captation), cas de la Rifampicine, soit pendant l'excrétion.

Principales drogues incriminées.

Nous nous en tiendrons aux médicaments responsables soit de cytolyse, soit de cholostase ou des deux ensemble. Nous citerons pour mémoire les poisons végétaux (Phalloïdiens) et chimiques à usage industriel (Phosphore blanc, dérivés des hydrocarbures).

Cette liste ne saurait être complète et ne veut tenir compte compte que d'observations rapportées, sans que la preuve de la toxicité de la drogue ait été absolue.

Action cytolytique élective.

— Chloroforme, Arsenic, Cincophène.

— Imao, particulièrement le Marsilid (0,02 à 18 %).
— Sédatifs et tranquillisants de type Hydantoïne et Phényl acétylurée (2 % dans les comitialités traitées).
— Sulfamides hypoglycémiants (Chlorpropamide).
— Antituberculeux : INH (quelques cas rapportés par Cohen), ETHIONAMIDE (1 %), P.A.S. (dans les pays anglo-saxons).

Mais ces ictères intervenaient sur des malades recevant par voie endoveineuse de très longs traitements. On peut se demander si certains n'étaient pas de fortuites hépatites virales.

— Antirhumatismaux. Associations avec Cincophène.
— Phényl-Butazone.
— Antimétabolisants. La 6-Mercaptopurine et l'Amino-ptérine peuvent provoquer des lésions de nécrose centro-lobulaire. L'Uréthane serait aussi hépato-toxique.
— Halothane parmi les anesthésiques.

Hépatites cholostatiques et souvent mixtes.

— Les arsénicaux (historiquement les premiers) : « Arsenobenzol », « Carbarsone ».
— Tranquillisants : Le Largactyl (0,18 à 1,28 %) (Chlorpromazine). La Promazine. Thioridazine. Méprobamate.
— Hormones : « Testoviron », « Orgasteron », « Norluten », « Anovlar ».
— Antidiabétiques oraux : Biguanides, Carbutamide (0,1 à 4 %).
— Sulfamides.
— Antibiotiques fongiques : Penicilline, Estolate d'Erythromycine, tri-acétyl oléandomycine.
— Phénindione (quelques cas : Berthelot et Coll.).
— Phénylbutazone, Nitrofurantoïne, Indométhacine.

Caroli et Opollon rapportent quelques cas où la responsabilité de la drogue était évidente, mais le test de transformation blastique est négatif.

Traitement.

Le traitement de ces hépatites n'a rien de spécifique. Il est certain que l'arrêt de la drogue incriminée accélère l'évolution favorable, mais ne fait pas la preuve de sa toxicité. Ce diagnostic est toujours délicat, surtout dans les formes simulant l'hépatite virale.

La prévention doit pouvoir s'effectuer au niveau d'une surveillance clinique et biologique.

La multiplication des tests de transformation blastique doit permettre, entre autres examens, de mettre en évidence une sensibilité ignorée jusqu'alors.

En conclusion, le nombre de médicaments susceptibles de créer des hépatites mixtes s'allonge chaque année. Les progrès de la connaissance ultra-structurale du foie et surtout la découverte de l'Antigène Australien, nous laissent supposer que, bientôt, les praticiens ne se trouveront plus aussi souvent devant ces difficultés de diagnostic et que l'on pourra différencier une hépatite d'origine iatrogène d'un ictère infectieux.

2. — HEPATITES VIRALES

Bien que de nombreux virus soient capables de léser le foie, le nom d' « hépatites virales » est réservé aux hépatites dont le virus causal présente un hépato-tropisme dominant et sans doute exclusif.

Déjà, à la fin du XIX[e] siècle, on remarquait les épidémies d'hépatites en temps de guerre, mais la distinction entre l'hépatite épidémique et celle d'inoculation, ne date que de la dernière guerre. Leur définition clinique, histologique et biologique constituent un ensemble assez caractérisé pour être classées dans le même syndrome. Seule, l'étiologie pourrait les différencier.

Etiologie.

L'agent causal serait différent suivant qu'il s'agisse d'une hépatite épidémique (Virus A) ,ou d'une hépatite d'inoculation, dite sérique (Virus B).

Le Virus A provoque l'hépatite soit par ingestion orale de filtrat de matières fécales, soit de sérum. La possibilité d'infection par voie parentérale a été vérifiée chez l'homme, mais les tentatives d'inoculation chez l'animal ont échoué, sauf chez le chimpanzé.

Le Virus B, lui, provoque des hépatites par administration parentérale de sang d'un malade infecté ou porteur du virus. Tout autre produit d'inoculation (urines, filtrats d'excrétion) est inopérant. Il semble, d'après le rapport de l'O.M.S. (B. V. 1965), que ce soit le plasma, provenant de plusieurs

donneurs, qui augmente le risque, plus que le sang total transfusé.

Ces deux virus possèdent, entre autres, des propriétés antigéniques : chez de nombreux sujets atteints d'hépatite virale apparaissent des hémagglutinines hétérophiles particulières, différentes des anticorps neutralisants. Mais on s'est vite rendu compte que ces gamma globulines, distinctes de celles de la mononucléose infectieuse, n'étaient cependant pas spécifiques de l'hépatite, puisqu'on les retrouve au cours de cirrhoses et de cancers du foie (MORRISSON et Coll., HAVENS).

Le problème de l'étiologie des hépatites en était là, lorsqu'en 1965, BLUMBERG et Coll., de Philadelphie, découvraient une précipitine, chez deux polytransfusés hémophiles, qui réagissait avec un seul sérum, celui d'un aborigène Australien, d'où la dénomination d'Antigène Australien.

Les relations entre l'Antigène Australien et les sujets présentant ou ayant présenté une hépatite virale, ne furent pas établies d'emblée. La recherche systématique y a conduit BLUMBERG de manière fortuite, après avoir recherché la répartition géographique de la nouvelle précipitine et sa positivité chez les leucémiques, puis chez les Mongoliens.

A la même période, PRINCE découvrait un autre antigène (Aush), dans le sang d'un malade transfusé pendant une intervention chirurgicale, et qui allait, peu après, présenter une hépatite typique.

Par la suite, que ce soit les Japonais, d'autres Américains ou Anglais, tous allaient approuver cette découverte d'un antigène lié à l'hépatite.

Tous allaient s'accorder aussi pour reconnaître que l'hépatite virale est la seule affection dans laquelle l'Antigène Australien a été mis en évidence, mais certains soutenaient que l'Antigène était le virus causal lui-même, responsable des deux formes d'hépatites, alors que PRINCE, s'opposant à BLUMBERG, pensait que l'Antigène Australien était spécifique de l'hépatite à la seringue ou sérique.

Récemment, on a démontré que les portes d'entrée pouvaient être identiques : l'hépatite infectieuse peut se transmettre par voie parentérale et l'hépatite sérique par voie orale. De plus, la durée d'incubation ne différant que peu suivant la porte d'entrée (1 à 2 mois), les critères de distinction entre les deux formes d'hépatites tendent à diminuer, d'où la nouvelle dénomination de l'Antigène Austra-

lien : Antigène associé à l'hépatite, sans qu'il soit plus spécifique de l'épidémique que de la sérique : H.A.A.

Pour l'instant, on ne peut affirmer que l'H.A.A. soit le virus lui-même de l'hépatite. Sa structure moléculaire serait incomplète et ses propriétés ne correspondraient pas à la virologie classique. Il est certain qu'il est lié intimement à ce virus : sa présence indiscutable dans l'hépatite virale commune le confirme. On le trouve moins souvent dans l'hépatite chronique. Enfin, dans certaines hépatites incontestablement virales, il est absent. On le retrouverait dans 50 % des cas d'hépatites d'inoculation, et 30 % des cas d'hépatites épidémiques.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Trois aspects vont être rencontrés, suivant qu'il s'agisse d'une forme aiguë bénigne (ictère catarrhal), d'une forme cholostatique plus symptomatique ou d'une forme évolutive : l'hépatite chronique.

a) *Ictère infectieux banal.*

Le foie est de volume normal ou légèrement augmenté de volume, de couleur plus claire, au fur et à mesure de l'évolution dans le temps.

Au microscope :

— Les lésions parenchymateuses intéressent l'ensemble du foie mais peuvent être disséminées et variables d'un lobule à l'autre. A l'intérieur de celui-ci, elles sont électivement centro-lobulaires, avec un aspect dégénératif caractérisé par un gonflement, la présence de plaques acidophiles et un noyau pycnotique. Un fait caractéristique : la régénération rapide (en phase ictérique) de certaines cellules, côtoyant des plages nécrotiques, aboutissant en règle à un « restitutio ad integrum ».
— Stase biliaire : peu marquée, même dans les formes ictériques.
— Lésions mésenchymateuses : les espaces portes sont infiltrés de cellules lymphocytaires mononucléées. Le lobule présente une prolifération des cellules de Kuppfer et des cellules inflammatoires autour des foyers de nécrose.

L'ultra-microscope a mis en évidence des granulations dans

l'hépatocyte, sur lesquelles des anticorps anti-H.A.A. fluorescents se sont fixés. Ces granulations ne sont observées que lorsque l'H.A.A. est présent dans le sérum de malades porteurs d'hépatite (BLUMBERG).

b) *Formes cholostatiques.*

L'aspect du foie est différent : souvent augmenté de volume, il prend une coloration verdâtre.

Au microscope :

— Les lésions parenchymateuses sont fugaces et disparaissent rapidement.

— La réaction infllammatoire est peu importante, localisée aux espaces portes.

— L'ictère tissulaire prédomine, avec des capillicules biliaires distendus, du pigment dans les hépatocytes, mais pas de foyers d'apoplexie biliaire. Les canaux biliaires de l'espace porte ne sont pas dilatés.

c) *Hépatite chronique post-virale.*

« Elle se définit comme la persistance, plusieurs mois après la phase aiguë, de lésions sensiblement identiques à celles observées à la phase de convalescence de l'hépatite aiguë. » Le foie a un aspect normal.

Au microscope :

— Lésions de cytolyse et de nécrose voisinant avec des zones de régénération.

— Lésions mésenchymateuses intra-lobulaires et périportales avec fibrose plus ou moins étendue, mais respectant l'architecture du lobule, contrairement à la cirrhose qui disloque cette architecture.

CLINIQUE.

Forme typique : hépatite ictérique aiguë commune ; durée d'incubation de trois semaines à 120 jours.

Phase pré-ictérique :

Absente dans 15 à 20 % des cas seulement.

— *Signes fonctionnels digestifs :* anorexie, nausées, constipation, douleur dans l'hypocondre droit ou à l'épigastre.

— *Signes généraux :* Le syndrome infectieux général est d'intensité variable, allant de la simple asthénie avec imperceptible décalage thermique à un tableau pseudo-grippal et même pseudo-typhique.

— *Signes physiques :* Parfois une hépatomégalie discrète, splénomégalie plus rare, présence d'un ganglion cervical droit, postérieur et bas que l'on nomme ganglion de l'hépatite.

A ce stade, le diagnostic est parfois envisagé.

Période d'état.

Clinique : L'ictère s'installe progressivement pour atteindre son maximum au dixième, douzième jour : il est alors cutanéo-muqueux, généralisé, franc et modéré. Le prurit est inconstant et tardif. Les urines sont foncées, diminuées de volume. Les selles sont décolorées. L'anorexie et l'asthénie sont tenaces.

Biologie : L'examen le plus important est l'exploration fonctionnelle hépatique.

* Syndrome excréto-bilaire : dans le sang :
  — Bilirubinémie à 110-120 mg avec Bil. Ind. (20 % de la totale). Bil. Direc. augmentée (par déficit de glycurono-conjuguaison).
  — Cholestérol total : légèrement diminué.

* Syndrome de cytolyse très marqué, plus insuffisance cellulaire : SGPT supérieures à 1 000 u. i. Fer sérique : augmenté.

A ce stade, il est intéressant de pouvoir pratiquer une biopsie hépatique, où l'on retrouvera les signes anatomo-pathologiques décrits plus haut.

— L'hématologie sera normale ou subnormale : éosinophilie plus ou moins marquée. Parmi tous les tests hépatiques qui peuvent être pratiqués et perturbés, nous n'avons retenu que les plus importants.

— Réactions immunologiques autres que l'immuno-électrophorèse des protides. Elle sera essentiellement la recherche de l'Antigène H.A.A.

Mise en évidence : La méthode base est l'immuno-diffusion en agarose (microméthode d'Ouchterlony, décrite par Blumberg, modifiée par Prince). Elle tend, de plus en plus, à être remplacée par la fixation du complément en microméthode, plus rapide et plus sensible. Cette dernière permet d'obtenir des réactions au 1/1 024e et au-delà, tandis qu'en immuno-diffusion, la dilution du sérum du 1/4 au 1/32e négative la réaction. Il faut avoir des titres élevés en fixation du com-

plément pour réagir en immuno-diffusion. Dans la littérature, sur 43 cas positifs en fixation du complément, seuls 23 l'étaient en immuno-diffusion.

Résultats : Classiquement, il est présent peu avant que n'apparaissent les premiers symptômes, et disparaît rapidement (quelques jours ou quelques semaines). Il précède de 10 à 50 jours l'augmentation des transaminases. Certains individus le conservent beaucoup plus longtemps. Par contre, les anticorps sont plus rarement retrouvés. Leur efficacité dans la protecteion contre l'hépatite est d'ailleurs controversée.

Dans l'hépatite chronique, la mise en évidence de l'H.A.A. est discutée. La poursuite des recherches permettra sans doute des études plus précises.

Commentaires : On ne trouve pas toujours l'Antigène chez des malades au cours d'une hépatite, mais on le trouve chez des sujets apparemment sains. Quoi qu'il en soit, il nous paraît possible de dire que la présence d'une réaction positive à l'Antigène Australien élimine toute autre étiologie de l'hépatite constatée, mais l'absence de tests positifs n'autorise pas à écarter l'hypothèse d'une infection virale.

Evolution.

Elle est bénigne, en un mois environ. La guérison est affirmée sur la disparition de l'ictère (précoce le premier mois), et surtout sur la normalisation des paramètres hépatiques. La surveillance biologique doit être prolongée pour éviter des rechutes (ictériques ou anictériques) et le passage à la chronicité.

L'hépatite chronique et la cirrhose post-virale sont les complications les plus graves. La première intervient dans 5 % des cas environ ; elle se manifestera par la persistance des signes généraux, une hypertransaminasémie associée à une clearance de la BSP diminuée. Les tests de floculation demeurent positifs et l'hyper-gammaglobulinémie serait caractéristique (M. Cachin).

L'évolution vers la cirrhose se rencontre surtout chez la femme.

3. — AUTRES ETIOLOGIES A ENVISAGER

Nous avons particulièrement insisté sur les hépatites toxiques et celles d'origine virale, car ce sont les plus fréquentes,

et si les ictères observés sous Rifampicine n'ont pas de caractères bien définis, c'est à ces deux étiologies que l'on pense avant tout.

Il nous faut cependant envisager quelques autres possibilités : la cirrhose ictérigène en phase pré-ascitique, les localisations hépatiques de la tuberculose et les parasitoses.

A) Les cirrhoses.

Nous savons que l'on indique un nombre important d'éthyliques parmi les tuberculeux. Sur quels critères se base-t-on ? Sur la biologie et sur l'anamnèse. Les caractères biologiques de la cirrhose indiquent une imprégnation importante et une altération anatomique du foie. L'anamnèse, elle, peut apporter des renseignements sur des habitudes anciennes, minorées par le malade. L'observation clinique recueillie au lit du malade fait état de troubles neurologiques, de varicosités faciale, etc... Cet ensemble de détails, ajoutés à l'opinion du personnel soignant, vite au courant du comportement et des habitudes des tuberculeux, permettent une affirmation ou négation de la phase pré-cirrhotique.

En ce qui concerne nos patients, notre enquête a été négative quant à l'éthylisme.

B) La tuberculose hépatique.

Cette dernière est fréquemment ignorée, car les manifestations cliniques sont frustes, voire absentes. Primitive, elle est rare. On la retrouve dans 8 % environ de foyers pulmonaires (Caroly et Opollon), grâce à l'anatomo-pathologiste à qui il sera fait appel au vu de vagues troubles biologiques :

— hypergammaglobulinémie et hyperphosphatasémie alcaline,
— augmentation des $\alpha 2$ globulines,
— Diminution du cholestérol estérifié et de la sérum albumine.

L'ictère est rarissime.

Macroscopiquement, le foie est granuleux. Au microscope, on retrouve les formes classiques : canalaires, miliaires et granulomateuses.

Nous pensons qu'une tuberculose hépatique, même passée inaperçue, ne peut qu'être très améliorée par un antibiotique à métabolisme hépatique, de même qu'une bacillose rénale justifiera l'emploi d'une drogue à élimination urinaire comme

l'Ethambutol. Il ne semble pas possible d'attribuer à la tuberculose des accidents aussi aigus que ceux intervenus dans le service.

C) Les parasitoses.

Parmi les localisations parasitaires hépatiques, celles de l'Amibiase sont relativement fréquentes (1 à 2 %). Le diagnostic des formes atypiques, autres que l'hépatite suppurée et l'abcès amibien, est particulièrement délicat lorsqu'on ne retrouve pas le parasite dans les selles. Il se fera essentiellement sur l'effet très net, à bref délai, du traitement spécifique à l'Emétine.

D) Ictères pendant la grossesse.

La grossesse est susceptible d'imprimer au tableau ictérique quelques particularités. Le plus souvent, ce sont des formes communes d'hépatite virale, survenant les trois premiers mois de la grossesse.

Certaines formes graves, fulminantes, sont relativement fréquentes lorsqu'elles interviennent sur des terrains en mauvaises conditions d'hygiène et de nutrition, et chez des multipares. Elles provoquent la mort du fœtus *in utéro* ou des accouchements prématurés.

Enfin, l'ictère cholostatique de la grossesse, parfois récidivant, n'a jamais pu être rattaché à une infection virale. Son étiologie est inconnue.

Il est certain que ce ne sont là que quelques affections, les plus probables, pouvant survenir chez un bacillaire. Des parasitoses autres que l'amibiase se rencontrent fortuitement, surtout parmi les étrangers, les malades venant d'Outre-Mer, etc. Bilharzioses, Schistosomiases, nous ne pouvons énumérer toutes les atteintes concomitantes susceptibles de se surajouter à une tuberculose. Nous avons retenu l'amibiase, car un de nos malades a vraisemblablement présenté une hépatite amibienne.

Dans le chapitre suivant, nous tenterons de faire les preuves étiologiques de nos ictères et hépatites non ictérigènes.

D. — DISCUSSION ETIOLOGIQUE

1) Les certitudes :

— Hépatites virales.

— Hépatite amibienne.

— Le test de transformation blastique.

2) Les hypothèses :

— Epidémicité.

— Interférences de la Rifampicine avec les drogues associées.

3) Commentaires.

D. — DISCUSSION ETIOLOGIQUE

Nous avons rencontré 15 hépatites ou ictères survenant chez 206 tuberculeux traités par une association où entrait la Rifampicine. Nous pensons pouvoir faire la preuve étiologique d'un certain nombre d'entre elles (7). Pour les autres, nous envisagerons les probabilités.

1) Agents étiologiques certains.

Hépatites virales.

La recherche de l'antigène d'hépatite ayant été positive dans 7 cas, nous pensons pouvoir affirmer que ces atteintes étaient virales. La présence de cet antigène permet d'authentifier le diagnostic, sans que son absence le fasse éliminer. L'ensemble des réactions présentées au tableau VIII faisait apparaître deux séries de résultats :

— des réactions positives en déviation du complément en début de traitement,
— des réactions positives en déviation du complément pendant l'ictère.

En début de traitement, 4 malades ont été porteurs de l'antigène : Observations n° 1, 10, 12, 13.

Observation N° 1. — Dès son entrée dans le service, Mme A... est porteuse de l'antigène et de l'anticorps. 105 à 110 jours après, une hépatite se déclare. Cet intervalle correspond à l'incubation d'une hépatite sérique (virus B).

Observation N° 10. — Huit jours après la mise en route du traitement, M. F... positive un pouvoir anti-complémentaire. La semaine suivante, apparition de l'antigène et de l'anticorps. L'hépatite interviendra 90 à 100 jours après cette date, à son domicile.

Observation N° 12. — M. B... décède rapidement. Il était porteur d'un néplasme prostatique avec métastases pleuro-pulmonaires. Mais une atteinte hépatique s'est surajoutée puisque l'antigène apparaît huit jours après l'entrée à l'hôpital.

Observation N ° 13. — M. B... est dans le service depuis 5 mois lorsque l'antigène apparaît, sans anticorps. L'hépatite surviendra 60 jours après, environ.

Nous rappelons que la recherche de l'antigène Au/Sh en

gélose a été plusieurs fois négative chez ces malades.

— *Pendant l'ictère,* trois observations font état de la présence de l'antigène d'hépatite, en déviation du complément : N° 2, 4, 11.

Observation N° 2. — M^me^ R..., à l'entrée, présente un bilan biologique et sérologique normal. 24 jours après, en phase ictérique, la réaction de déviation du complément objective l'antigène seul.

Observation N° 4. — M^me^ M..., bacillaire ancienne, présente quelques perturbations biologiques dès l'entrée (tests de floculation et électrophorèse). La surveillance hebdomadaire, puis mensuelle, n'apporte rien de nouveau jusqu'à ce que, 4 mois après l'hospitalisation, apparaisse un anticorps anti-Au/Sh au 1/4 et, la semaine suivante, l'antigène Au/Sh au 1/4, en phase ictérique. Par la suite, les examens resteront négatifs, même pendant le deuxième ictère.

Observation N° 11. — M. C... présente des modifications du bilan hépatique deux mois après l'administration de Rifampicine mais, à cette date, la recherche de l'antigène n'est pas effectuée. En six semaines s'installe une hépatite aiguë au cours de laquelle le seul examen pratiqué sera positif, en déviation du complément, pour l'antigène.

Enfin, en ce qui concerne l'observation n° 5, la recherche pratiquée en gélose a été douteuse. Sans doute pouvons-nous penser que, pratiquée en déviation du complément, la recherche de l'antigène Au/Sh aurait été positive.

Il est intéressant d'observer que chez M. V... (Obs. n° 6), la réaction a toujours été négative. Mais sa mère, hospitalisée quelque temps avant, était porteuse de l'antigène Au/Sh.

Hépatite amibienne.

Reportons-nous à l'observation n° 8. Cet homme de 49 ans, ancien bacillaire, entre dans le service en mauvais état général. Le tableau clinique se dégrade rapidement : température oscillante, douleur à l'hypocondre droit persistante, perturbation des tests hépatiques. Tous les examens sont négatifs, qu'ils soient parasitaires, sérologiques, radiographiques, biopsiques et scintigraphiques.

Seule, l'artériographie du tronc cœliaque objective une image interprétée comme caractéristique d'une néoplasie hépatique. On administre de l'Emetine et le résultat est

spectaculaire. Une seconde cure emétienne consolide la guérison, au point de faire disparaître l'image pseudo-tumorale découverte cinq mois auparavant.

Il est donc vraisemblable que M. C... a présenté, en fait, une hépatite amibienne, avec quelques poussées plus aiguës sous Rifampicine. Ce malade est d'ailleurs le seul chez qui on n'ait jamais interrompu le traitement anti-bacillaire.

Hypersensibilité à la Rifampicine.

Nous parlerons du test de transformation blastique (T.T.B.) dans ce chapitre, car ses résultats peuvent nous conduire au diagnostic d'une hépatite toxique, ou infirmer celui-ci.

Principe : Cette épreuve est basée sur le fait que l'adjonction de certains produits supposés antigéniques au sérum de malades sensibilisés, provoque une transformation des lymphocytes du sérum en cellules hyperbasophiles d'aspect blastique.

Cette transformation, qui se produit dans d'autres cas que l'allergie médicamenteuse, apporte un certitude quant à l'hypersensibilité du sujet à l'allergène supposé.

Sa technique est actuellement bien mise au point. Celle pratiquée au Centre de Transfusion Sanguine du C.H.U. de Purpan dérive directement de la méthode décrite par HALPERN.

Les résultats concordent le plus souvent avec les constatations cliniques.

— S'il est positif, cela ne veut cependant pas dire que l'administration du médicament en question fasse courir au malade un danger grave.

— S'il est négatif, alors que l'allergène paraît cliniquement responsable, deux explications sont avancées :

— soit l'exclusion du sang périphérique de lymphocytes immunisés parce que consommés au moment de l'accident,

— soit la répartition hasardeuse de lymphocytes réactifs dans les tubes mis en culture.

Les spécialistes insistent donc sur la nécessité de répéter l'examen lorsqu'il est négatif, afin d'éliminer ces deux risques. La réponse est alors valable : la tolérance à l'allergène incriminé est normale.

En ce qui concerne la Rifampicine, quelques problèmes techniques s'étant posés lors des premiers tests, car l'anti-

biotique lysait les cellules de façon inquiétante dès qu'on le mettait en contact des lymphocytes. Le laboratoire spécialisé a recherché d'éventuelles causes techniques avant de mettre en cause le produit, et est très vite parvenu à la possibilité de lecture des différents tubes de dilution.

Nos tests à la Rifampicine ont été refaits de cette façon et sont demeurés négatifs. Ils concernaient les malades des observations n° 3 (deux ictères), n° 4 (le 2 d étant indéterminé), n° 6, n° 7, n° 9.

La Rifampicine n'avait créé chez eux aucune hypersensibilité susceptible de causer les désordres hépatiques observés. Il est dommage que nous n'ayons fait pratiquer que des T.T.B. à l'AMP et non aussi à l'INH.

2) Hypothèses étiologiques.

Deux faits essentiels nous ont amenés à ces hypothèses :

— l'épidémicité de l'hépatite virale,

— les interférences possibles créées par les drogues associées à l'AMP.

a) *Epidémicité de l'hépatite virale.*

Lorsqu'on reprend les ictères et hépatites survenus dans le service chez les tuberculeux recevant de la Rifampicine, dans leur ordre chronologique d'apparition, on est frappé par la simultanéité de plusieurs accidents à trois époques :

— Octobre 1969 : Obs. n°3 et 9.

— Mars-Avril 1970 : Obs. n° 2, 6, 4 , 12.

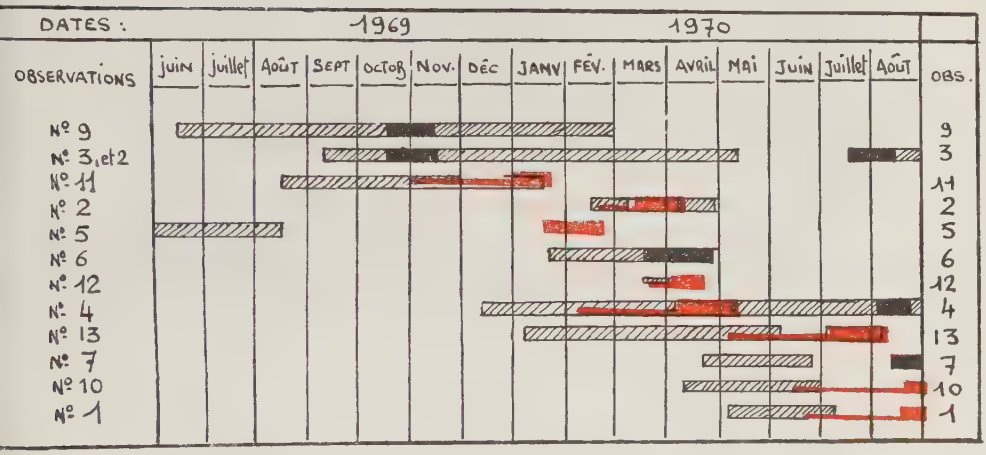
— Août 1970 : Obs. n° 4 , 3 (pas de contact avec l'hôpital depuis deux mois et demi), n° 1, 7, 10.

Le schéma ci-dessous est la représentation de ces accidents :

— En rouge : les hépatites virales à antigène Au/Sh positif avec leur durée maximum de contagiosité (90 jours) (7 obs. + n° 5 douteuse).

— En oir : les hépatites d'étiologie indéterminée.

— En hachuré : les temps d'hospitalisation.



La permanence d'une infestation virale est objectivée, surtout lorsqu'il s'agit d'une infection par le virus, à incubation longue, de l'hépatite sérique, qui est infectant 89 jours avant l'ictère et dont la transmission se fait aussi bien par voie orale que parentérale.

Mais nous ne devons pas oublier que seuls 50 % environ de malades présentant de véritables hépatites virales sont porteurs de l'antigène. En suivant ce raisonnement, nous devrions donc rattacher à l'étiologie virale 7 autres ictères ou hépatites, en particulier ceux pour lesquels le T.T.B. était négatif. Soit les observations n° 9, 3, 4 et 7.

En ce qui concerne les deux jeunes femmes (Observ. 3,2 et 4,2) qui ont présenté en même temps leur deuxième ictère, au huitième mois de leur grossesse, nous nous garderons d'oublier la possibilité des ictères cholostatiques de la grossesse, qui semble plutôt correspondre à la forme d'hépatite non cytolytique présentée à ce moment-là. Cependant, leurs grossesses précédentes s'étaient déroulées sans incident de ce genre.

Devant le nombre important d'accidents viraux, nous nous sommes attachés à rechercher les autres ictères survenus à la clinique de Pneumo-Phtisiologie dans la période étudiée. Nous avons trouvé une hépatite à antigène Au/Sh positive en juillet 1970, chez un malade ayant déjà fait un séjour, en avril, pour une pneumopathie immunologique exogène d'origine animale (poumon du fermier).

Parmi le personnel hospitalier, trois hépatites ont été enregistrées entre octobre 1969 et avril 1970. Cette dernière ayant été traitée dans le service.

En résumé, l'épidémicité de l'hépatite virale semble être plus importantes chez les malades tuberculeux recevant une antibiothérapie où entre l aRifampicine que parmi les autres malades. L'association médicamenteuse peut-elle avoir une influence ?

b) *Interférences hépatiques causées par d'autres médicaments.*

Il nous faut distinguer ici le traitement antituberculeux lui-même des autres médications, adjuvantes à celui-ci, dont les plus fréquemment utilisées sont des anxiolytiques et tranquillisants. Ces derniers sont destinés à faire accepter un traitement à long terme et ne sont en aucun cas utilisés comme thérapeutique de longue durée. Il s'agit le plus souvent d'injections I.M. de Mépobamate (une ampoule ou deux par jour) ou de comprimés de Diazepam, etc. Leur tolérance hépatique limite ayant été signalée, nous nous devions d'en parler. Ceci en ce qui concerne les médicaments administrés sous contrôle médical. On peut admettre qu'ils sollicitaient davantage une cellule hépatique déjà fragilisée par la maladie tuberculeuse et par le traitement antibiotique.

Pour certains auteurs, en effet, (Levi-Valensi) l'atteinte par le bacille de Koch perturbe un certain nombre de malades, provoquant 16,6 % d'hypertransanimasémies, ayant tout trai-

tement. Cette proportion serait d'autant plus grande qu'il s'agit de formes graves et étendues. Il nous est difficile, pour notre part, de rattacher les quelques anomalies constatées à l'entrée des malades dans le service à une gravité proportionnelle de leur bacillose pulmonaire. Il nous semblerait plus logique de mettre sur le compte d'une localisation hépatique l'hypergammaglobulinémie constatée chez Mme M... (Observation n° 4), sans que la preuve histologique en ait été faite.

Par contre, l'association INH-AMP crée chez les animaux des lésions stéatosiques notables, nous l'avons vu plus haut. Chez l'homme, il nous faudra quelques années de recul pour juger de l'effet respectif sur le foie d'association AMP-autres antibiotiques que l'INH et pour pouvoir le comparer, tant sur le plan de la tolérance que de l'efficacité antituberculeuse. Cette association donne d'excellents résultats bactériologiques et radiologiques et ce n'est que récemment que l'on a suspecté une tolérance hépatique douteuse chez les malades recevant de l'Isoniazide (Scharer).

L'American Thoracic Society avait, en effet, proposé son utilisation systématique à titre prophylactique. Cela a été fait sous surveillance biologique de certaines séries. Scharer a eu la surprise de constater que 10 % des personnes recevant de l'INH seul, présentaient des variations importantes des SGOT et des SGPT au deuxième mois, avec retour à la normale dès l'arrêt de l'administration. Ceci intervient aussi bien dans le lot du personnel infirmier traité à titre prophylactiques (sur 90 « nurses » testées régulièrement, 11 ont des SGPT comprises entre 100 et 200) que parmi les tuberculeux (8 sur 77). Les ponctions biopsies n'ont été effectuées que dans les cas où ces perturbations étaient graves et sont donc peu démonstratives. Evidemment, la survenue de fortuites hépatites virales a été envisagée, mais les auteurs attribuent à une hypersensibilité de chaque individu au médicament, en fonction de ses possibilités enzymatiques, ces modifications d'adaptation, puisque tout redevient normal dès l'arrêt du traitement. L'Isoniazide semble loin d'être simplement à l'origine de polynévrites comme on l'a longtemps pensé.

En définitive, nos malades reçoivent une certaine quantité de médicaments susceptibles de mobiliser le fonctionnement enzymatique de la glande qu'est le foie. Individuellement, ces drogues ne sont pas réellement hépatoxiques, mais, ajoutées les unes aux autres, elles risquent de faire mentir la loi de Burns selon laquelle toute glande sollicitée dans son proces-

sus enzymatique y répond par une meilleure adaptation. Les conditions thérapeutiques semblent donc préparer le terrain à un accident hépatique aigu.

3) *Commentaires sur la responsabilité de la Rifampicine.*

Au terme de ces chapitres sur les accidents hépatiques observés, il ne nous paraît pas possible de définir chaque fois avec certitude leur étiologie et de dégager un critère certain de tolérance hépatique limite de la drogue incriminée.

A) *En faveur des hépatites virales,* nous retiendrons essentiellement le facteur épidémique. La recrudescence de cette affection dans notre région est certaine, surtout durant l'année 1970. De plus, la longueur de l'hospitalisation des tuberculeux, la multiplicité des injections pratiquées chez eux, malgré l'utilisation de matériel moderne, en font des terrains privilégiés d'infestation endémique.

Par ailleurs, les accidents observés ne correspondent pas à la définition de l'hépatite toxique, établie avec précision :

— L'expérimentation de la Rifampicine administrée seule chez l'animal est peu démonstrative.
— Les troubles persistent deux à quatre semaines, sinon plus, après l'arrêt de la drogue.
— Les tests de transformation blastique sont tous négatifs.

B) *Au crédit d'une certaine toxicité,* nous porterons deux constatations :

— Le processus de compétition avec la bilirubine, provoquant une réaction réticulo-endothéliale kupférienne, que traduisent les tests de floculation perturbés ; en outre, des signes de rétention. Nous noterons aussi que le degré de cytolyse est relativement faible : jamais les SGPT n'atteignent 1 000 u. i, chiffre fréquemment rencontré, et au-delà, dans les hépatites virales classiques.
— Le nombre plus élevé d'hépatites virales chez les malades recevant de la Rifampicine que chez les autres.

Nous avons insisté sur le fait que tous les facteurs prédisposants semblaient réunis pour que cela se passe ainsi : terrain hépatique fragilisé par la maladie tuberculeuse, par le traitement, par une imprégnation alcoolique plus ou moins prononcée (bien que cela n'ait pas été évident en ce qui con-

cerne nos 13 malades) par la durée des séjours à l'hôpital.

Mais nous avons été étonnés de constater que les malades recevant l'association INH-AMP présentent des atteintes virales beaucoup plus fréquemment que les autres patients. Nous avons, en effet, recherché les hépatites survenues chez les autres malades, tuberculeux traités par une autre association (rares) ou non tuberculeux. Environ 620 personnes ont été hospitalisées durant la période étudiée. Nous avons recensé :

— 2 subictères chez des cirrhotiques décompensés;
— 1 hépatite virale, manifestée en juillet 1970 lors d'un deuxième séjour destiné à compléter le premier bilan pratiqué en avril 1970 (malade atteint d'un poumon de fermier).

Il aurait été intéressant de faire des statistiques, mais l'obstacle majeur a été de connaître le nombre d'ictères ou d'hépatites survenus en dehors de l'hôpital, dans le lot de malades comparatif. Les bacillaires traités par la Rifampicine étaient, eux, prévenus de tenir le service au courant de toutes perturbations constatées. Ils étaient donc plus suivis et signalaient leurs accidents. Tandis que les autres malades ne donnent plus de leurs nouvelles ou ne signalent pas leurs autres affections. Nous ne pouvons dire combien d'hépatites seraient intervenues dans ce lot.

NOMBRE DE MALADES PAR SERIES	NOMBRE D'ICTERES ou D'HEPATITES INTERVENUES	
	A L'HOPITAL	EN DEHORS DE L'HOPITAL
AFFECTIONS DIVERSES : 620	I	inconnu
TUBERCULEUX SOUS AMP : 206	6	9

TABLEAU N° X : Comparaison du nombre d'ictères survenues dans 2 séries de malades

Nous avons ensuite essayé de comparer les malades/jour ayant eu des ictères à l'hôpital à un nombre équivalent non traités par l'AMP. Mais, pour qu'il soit numériquement comparatif (les jours d'hospitalisation sont beaucoup plus élevés

chez les tuberculeux que chez un insuffisant respiratoire, par exemple) ce lot devait tenir compte de séjours brefs où la virémie n'avait pas le temps de s'objectiver, sans que l'on puisse pour autant écarter sa probabilité. Nous avons donc retrouvé le même obstacle : 1 seule hépatite pour 6 intervenues, à l'hôpital, chez les malades sous AMP.

Nous devons évidemment envisager la possibilité d'hépatites non ictérigènes qui seraient passées inaperçues cliniquement et biologiquement, dans le lot comparatif des malades, moins surveillés sur le plan des bilans hépatiques. Nous ne pensons pas que le nombre puisse en être très élevé.

En conclusion, nous pensons que le chiffre réel des hépatites virales est supérieur aux 7 sérologiquement authentifiées. La chronologie de l'apparition des ictères chez les malades traités par la Rifampicine, la constatation d'une hépatite virale chez les autres patients et de 3 hépatites dans le personnel soignant, pendant la même période, valorise cette hypothèse. Les hépatites virales paraissent cependant incontestablement plus fréquentes chez les tuberculeux recevant de l'Isoniazide et de la Rifampicine ; celle-ci favorise peut-être les atteintes hépatiques d'origine virale ou les rend plus facilement décelables sur le plan clinique et biologique.

L'étude de soixante dossiers biologiques de malades n'ayant pas présenté d'intolérance cliniquement décelable va peut-être nous aider à expliquer cette fragilité au virus de l'hépatite. En effet, le problème pratique n'est-il pas de savoir si l'on doit continuer à prescrire la Rifampicine chez les malades porteurs de l'antigène d'hépatite ?

III. — ETUDE DES DOSSIERS BIOLOGIQUES DE 60 MALADES TUBERCULEUX, RECEVANT DE L'AMP ET NE PRESENTANT PAS DE PERTURBATIONS CLINIQUES

ETUDE DES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES INFRACLINIQUES DU FONCTIONNEMENT HEPATIQUE AU COURS DE TRAITEMENTS A LA RIFAMPICINE

Plusieurs auteurs se sont penchés déjà sur le problème posé par les variations de certaines épreuves au cours de ces traitements : Morère en ce qui concerne la BSP, Levi-Valensi pour les transaminases. Il nous a paru intéressant de compléter l'étude des accidents survenus pendant l'administration de Rifampicine par une synthèse des perturbations biologiques ,sans traduction clinique, constatées chez des tuberculeux recevant le même traitement.

Méthode d'étude.

Pour ce faire, nous avons choisi, sans aucun critère préalable, soixante dossiers de malades hospitalisés dans le service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur Delaude durant la période du 1er janvier 1970 au 30 août 1970. Nous avons ainsi analysé les résultats de 295 bilans hépatiques, chaque malade ayant été surveillé au moins quatre fois durant son séjour à Purpan :

— A l'entrée, au 8e jour, au 15e jour,

— A la fin du premier mois, à la fin du deuxième mois.

— Les examens pratiqués comprenaient les épreuves classiques complètes, sauf au 8e jour où l'on dosait simplement la bilirubine, les transaminases, les phosphatases alcalines et les tests de floculation.

— La recherche de l'antigène Au/Sh n'a malheureusement été faite que sur 35 malades. L'échantillonnage sera donc beaucoup plus réduit.

— Quelques études histologiques ont été faites après ponction biopsie, mais en nombre insuffisant pour en tirer des conclusions.

— Parmi ces 60 malades, 49 recevaient une antibiothérapie triple pendant 2 mois, puis allégée pendant 7 mois.

INH + Streptomycine + AMP, ensuite INH-AMP.

Les 11 restants étaient porteurs de lésions plus anciennes ou plus étendues, nécessitant plus de trois antibiotiques ou des antibacillaires différents. Tous recevaient de l'INH. Nous avons noté deux résistances à l'Isoniazide et une à la Strep-

tomycine (connue d'emblée). Le résultat de l'antibiogramme étant tardif, les deux malades ont vu leur traitement modifié après les deux mois concernés par la surveillance biologique.

RÉSULTATS.

Nous les envisagerons de deux manières : d'abord l'ensemble des perturbations constatées puis, ensuite, chaque variation susceptible d'apporter un élément nouveau.

A) RÉSULTATS GLOBAUX.

Nous avons classé ceux-ci en deux catégories : ceux donnés par les paramètres hépatiques et ceux apportés par la sérologie, en tenant compte, dans tous les cas, de l'état antérieur à l'administration de Rifampicine.

Test hépatiques.

— Avant tout traitement
  8 malades présentaient un fonctionnement hépatique modifié, dont la pathogénie était différente suivant les cas.
  * 1 patient avait une localisation hépatique de sa tuberculose, confirmée par ponction biopsique.
  * 4 états pré-cirrhotiques chez des éthyliques reconnus.
  * 3 malades jeunes, sains apparemment, avaient un ensemble de tests subnormaux : floculation modifiée, transaminases entre 30 et 50.

En aucun cas, ces modifications ne justifiaient une surveillance accrue et, *a fortiori*, l'utilisation d'une association thérapeutique différente.

L'administration de Rifampicine a largement contribué à améliorer le porteur de granulome, bacillaire sans doute, en 5 semaines.

Le sevrage relatif a permis à 4 de nos éthyliques de se stabiliser en 21 jours. Un seul n'en a guère profité. Nous le retrouverons au paragraphe suivant.

Quant aux trois jeunes, leurs tests se normalisaient à la deuxième semaine. Leurs lésions bacillaires, positives à la recherche du BK en direct, n'étaient que peu étendues, de très moyenne gravité, et leur état général bien conservé.

Proportion de malades ayant des tests perturbés à l'entrée.

Nombre de malades	Bilans hépatiques normaux	Bilans hépatiques perturbés
60	51	9

TABLEAU N° XI : Bilans hépatique initiaux.

Pendant le traitement.

15 tuberculeux, dont 14 qui avaient un foie normal à l'entrée, ont présenté ensuie des perturbations fonctionnelles hépatiques : parfois, plusieurs tests étaient modifiés, d'autres fois la difficulté de métabolisation se traduisait seulement par des dosages enzymatiques élevés. Ces variations seront examinées plus loin. Il est intéressant de constater que, dans le temps, elles apparaissent en majorité (12 fois sur 15) de façon précoce entre 15e etle 30e jour. Deux fois, les transaminases augmentent le deuxième mois; ce sont d'ailleurs les seules modifications qui persisteront au-delà de deux semaines. L'imprégnation éthylique a maintenu des taux subnormaux de toutes les réactions, bien qu'elles aient été améliorées.

Proportion de malades ayant des bilans hépatiques anormaux pendant le traitement.

Nombre de malades	Bilans hépat. normaux	Bilans hépatiques perturbés			
		1er mois	2e mois	5e mois	Total
60	45	12	2	1	15

Au total, donc, sur 60 malades, 8 bilans hépatiques modifiés à l'entrée se sont normalisés et 15 malades ont objectivé des difficultés d'adaptation enzymatique les premiers mois.

Recherche de l'antigène Au/Sh.

Il est dommage de constater que nos malades n'aient pas tous été explorés, car la proportion de positivité de la réactien peut être intéressante à l'avenir : aussi bien le nombre de porteurs sains que la variation de la réaction en cours de traitement.

Parmi nos 35 malades, 4 étaient porteurs de l'antigène, avec réaction anticorps positive avant tout traitement, mais l'exploration, le mois suivant, était négative.

Entre le 15e et le 45e jour suivant le début du traitement, on a assisté à la positivité de la réaction en déviation du complément chez 6 malades, négatifs à l'entrée, et qui le redeviendront le mois suivant.

Nombre malades	A l'entrée		Entre le 15e et le 45e jour	
	Porteurs sains	Négatifs	Porteurs sains	Négatifs
35	4	31	6	29
Pourcentages	11 %	89 %	17 %	83 %

TABLEAU N° XIII :
Répartition de l'Antigène au/sh les deux premiers mois.

Les 6 réactions qui se sont positivées en cours d'administration de l'antibiotique se sont parfois accompagnées de perturbations biologiques, atteignant toujours les mêmes tests : la floculation (3 fois sur 6). Nous essaierons plus loin d'en dégager la signification.

Malgré le petit nombre de malades chez qui la recherche de l'antigène a été pratiquée, nous pensons devoir tenir compte dans nos conclusions de cette variation antigénique fugace.

B) Etude de ces variations.

Le tableau suivant schématise les principales anomalies chiffrables rencontrées. Nous n'avons tenu compte que de

perturbations significatives, par exemple des augmentations de transaminases (SGOT supérieures à 80, SGPT supérieures à 100 u. i.).

Pour les tests de floculation, nous avons pris comme seuil pathologique de variations :

— Hanger variant de 0 à +++ ou de + à ++++
— Gros, de 2 à 1,4 ou 1,2
— Mac Lagan, 1,2 à 1,6 et clarifié positif.

Tous les tests étant perturbés en même temps.

Enfin, nous rapporterons toujours les perturbations au nombre de malades et non pas au nombre d'examens pratiqués, car il nous a semblé préférable d'analyser la réaction d'un malade ou d'un groupe de malades au médicament, plutôt que faire une étude statistique des épreuves.

En fonction de chaque réaction, le tableau XIV résume les modifications observées chez 60 malades.

NOMBRE PERTUBATIONS	FLOCULATION		PHOSPHATASES ALCALINES	SGPT	SGOT
I5	4: Isolées 3: avec augmentation des Phosphatases Alcalines.	7	3	2	6

TABLEAU XIV — Pertubations biologiques observées les 2 premiers mois.

a) *La bilirubine* n'a jamais varié que dans des proportions négligeables. Le taux maximum ayant été une seule fois de 17 mg/l, sans qu'un autre paramètre se modifie.

Le taux moyen de la bilirubine s'est maintenu au-dessous de 10 mg.

b) *L'épreuve à la BSP* a été perturbée 35 fois la première semaine et son taux d'élimination est resté supérieur à la normale lorsqu'il s'agissait de cirrhotiques. Dans l'ensemble, le mécanisme se régularisait le 15e jour, ce qui est en accord avec les travaux de MORÈRE.

D'après les expérimentations, ces perturbations de la BSP ne traduisent pas un phénomène pathologique mais sont le simple reflet d'une compétition dans l'élimination biliaire. Nous ne les avons donc pas retenues comme spécifiquement hépato-toxiques.

c) *Certaines épreuves ont varié de façon isolée.*

— 4 fois l'ensemble des tests de floculation s'est significativement perturbé au cours des deux premiers mois. Puis tout est rentré dans l'ordre spontanément malgré la poursuite du traitement.

— 4 fois, les transaminases SGOT ont atteint un taux supérieur à 80 u. i., nous tenons à le signaler, bien qu'elles soient moins spécifique du fonctionnement hépatique que les SGPT. Ces dernières n'ont varié qu'à un seul dosage, pour atteindre un taux subnormal (60 à 70 u. i.).

d) *Variations concomitantes de plusieurs tests.*

Les plus fréquentes se traduisent par une modification des tests de floculation en même temps que des phosphatases alcalines et des SGOT. Dans ce groupe encore, les SGPT demeurent aux alentours de 10 u. i. 3 malades sont dans ce cas.

e) *Corrélations entre les perturbations biologiques et l'apparition de l'antigène d'hépatite (Au/Sh).*

La positivité de la réaction en déviation du complément s'est accompagnée de perturbations biologiques discrètes (floculation et SGOT) chez 3 des 6 sujets concernés. 2 des 4 porteurs sains à l'entrée ont présenté les mêmes troubles transitoires.

C) Commentaires.

Il est certain que, sur le plan biologique, les 60 malades étudiés n'ont présenté que des difficultés de métabolisation légères, transitoires et peu significatives. Mais nous avons été frappés par le nombre très élevé de porteurs sains de l'antigène d'hépatite, alors que le Centre de Tranfusion Sanguine du C.H.U. de Purpan n'en rapporte que 0,3 % soit 3 seulement pour 1 000 donneurs de sang de la région. Ce chiffre est d'ailleurs supérieur à celui de la Seine-Maritime : 0,15 %.

Le nombre de malades explorés sur le plan immunologique dans cette étude est insuffisant pour tirer de véritables

conclusions, mais le chiffre demeure surprenant :

— 10 malades, parmi les 35 chez lesquels la recherche a été effectuée, ont été porteurs de l'antigène Au/Sh (recherche effectuée en déviation de complément).

— Sans présenter d'ictère ou d'hépatite par la suite.

— Parmi ces 10 malades, 8 présentaient des tuberculoses récentes (4 avaient entre 20 et 25 ans) et n'avaient pas été déjà hospitalisés dans le service.

— Il est curieux de constater que ces 10 malades, hospitalisés dans la période où l'infestation virale était au maximum, ont présenté ces variations antigéniques dans un espace de temps correspondant aux ictères décrits plus haut.

— Enfin, cette variation s'est accompagnée dans certains cas de perturbations biologiques fugaces et peu démonstratives, demeurant dans le cadre des taux subnormaux : Floculation (la plus perturbée). Phosphatases alcalines (20 u.). Transaminases (inférieures à 60 u. i.). Ces perturbations peuvent être comparées à celles qu'ont présenté, bien avant leur accident aigu, les malades chez qui l'ictère ou l'hépatite est intervenu.

En aucun cas, ces modifications du bilan hépatique ne justifiaient l'arrêt de la thérapeutique.

Il semblerait donc que certains malades, en contact déjà avec le virus de l'hépatite, voient leur capital de défense envers celui-ci diminuer, du fait de la monopolisation par la Rifampicine de leurs processus enzymatiques.

Faut-il pour cela les écarter du bénéfice d'une thérapeutique fort utile par ailleurs ? Nous ne le pensons pas. Mais sans doute faut-il établir, comme cela se fait maintenant, un strict protocole de surveillance biologique et immunologique lors des premiers mois de la prescription de Rifampicine.

CONCLUSIONS

1° Sur 206 tuberculeux mis en traitement par une association médicamenteuse comportant de l'Isoniazide et de la Rifampicine dans la Clinique de Pneumo-Phtisiologie, pendant une période de 15 mois, 15 hépatites ou ictères ont été observés. Dans l'ensemble, ces accidents ont été bénins, n'ont jamais mis en jeu la vie du malade et n'ont pas empêché la poursuite ou la reprise de la Rifampicine dans 3 observations. Dans 7 de ces hépatites, les réactions utilisant l'antigène d'hépatite (antigène, anticorps ou pouvoir anticomplémentaire) se sont révélées positives; le diagnostic d'hépatite virale a cependant pu être soupçonné avec beaucoup de vraisemblance dans certaines des autres observations.

2° Sur 60 tuberculeux traités par une association comportant Rifampicine et Izoniazide et chez lesquels un bilan hépatique assez complet était effectué à des intervalles réguliers, aucune perturbation biologique significative n'a été observée ; chez ces malades, une réaction positive avec l'antigène d'hépatite a été observée avec une fréquence anormale (10 sur 35). Il s'agit là d'une constatation que nous ne savons pas expliquer et qui demande confirmation.

3° Les troubles hépatiques sont apparus flus fréquents pendant la période d'observation choisie chez les malades qui recevaient l'association Isoniazide-Rifampicine, que chez ceux qui étaient hospitalisés pour des affections non tuberculeuses et recevaient des traitements variés. En l'absence de démonstration d'une toxicité hépatique manifeste de l'association Isoniazide-Rifampicine, nous pensons que celle-ci intervient dans la genèse des hépatites observées soit comme un facteur de fragilisation qui favorise les agressions virales, soit comme un facteur de révélation par compétition avec la Bilirubine.

BIBLIOGRAPHIE

1 — American thoracic society : Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1967, 96, 558.

2 — BALEA (T.), MARCHE (C.), MARCHE (J.) : Effets hépato-biliaires de l'association Rifampicine-Isoniazide. II - Etude histologique chez la souris tuberculeuse. *Revue Thérapeutique.* 1970, 25, 125-130.

3 — BARIETY (M.) et coll. : Rifampicine - 1ère étude des dosages plasmatiques au cours de traitements prolongés chez les tuberculeux pulmonaires. *Revue Tuberc. et Pneumol.* Paris, 1968, 32, 63.

4 — BENHAMOU (J.P.), BADER (J.P.), CAROLI (J.), FAUVERT (R.) et PEQUIGNOT (F.) : Quels sont parmi les médicaments actuels, ceux qui peuvent provoquer une hépatite. *Presse Médicale.* 1965, 73, 47, 2675-2677.

5 — BERGAMINI (N.), FERRARIO (A.), FOWST (G.) : Considérations sur l'emploi de la Rifampicine dans la tuberculose et sur sa tolérance dans l'ensemble des cas traités. *Rev. Tuberc.* Paris, 1969, 33 bis, 295.

6 — BERTHELOT (P.), SICOT (Ch.), BENHAMOU (J.P.) et FAUVERT (R.) : Les hépatites médicamenteuses. I - Considérations générales. II - Etude analytique. *Rev. Franc. d'Et. Chir. et Biol.* 1965, 10-39 et 10-40.

7 — BERTHELOT (P.) et SICOT (C.) : Les hépatites médicamenteuses. *Gaz. Méd. Fr.* 1969, 76, 4141.

8 — BILLI (A.), LO SAPPIA (M.) et ANDRETTA (O.) : Su alcune applicazioni della Rifamicine in chirurgia. Atti della Tavola Rotonda sulla Rifampicina. *Firenze. 1969,* 2, 65 .

9 — BLACK (M.) et SHERLOCK (S.) : Treatment of Gilbert's syndrome with Phenobarbitone. *Lancet.* 1970, 1359-1361.

10 — BLUMBERG (B.S.), ALTER (H.J.), VINISH (S.) : A new antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.* 1965, 191-541.

11 — BLUMBERG (B.S.), SUTNICK (Al.), LONDON (W.T.), MILLMAN (I.) : Australia antigen ant hepatitis. *New England J. Med.* 1970, 283-349.

12 — BRICKNER (P.W.) : Rifampicin : clinical studies with a new antibiotic. *J. Clin. Pharmacol.* 1969, 9, 243.

13 — BROCART (H.), AKOUN (G.), DEPIERRE (A.), MUON (N.), TOBE (F.M.) : Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine. *Rev. Tuber.* Paris. 1969, 33, 211.

14 — BROUET (G.), MODAI (J.) VERGEZ (P.) : Essai clinique de la Rifampicine en monothérapie. Etudes des taux sériques. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33, 27.

15 — BROUET (G.), MODAI (J.), VERGEZ (P.) : Essai clinique de la Rifampicine en monothérapie. *Rev. Tuber. Paris,* 1969, 33 bis, 121.

16 — CACHIN et coll. : L'hépatite chronique post virale. *Semaine des Hôpitaux de Paris.* 20-XII-1964.

17 — CANETTI (G.), LE LIRZIN (M.) et PORVEN (G.) : Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide. D.I.M. de sérum de l'homme aux doses thérapeutiques habituelles. *Rev. Tuber. Paris,* 1969, 33 bis, 91.

18 — CAROLI (J.) et OPOLON (P.) : Hépatites cholostatiques médicamenteuses. *Rev. du Praticien.* 1968, 5, 18, 15, 2279.

19 — CAROLI (J.), NYS (A.) et ALLIOT (F.) : Pente d'élimination de B.S.P. après injection unique. Leur valeur diagnostique dans les maladies hépato-biliaires. *Sem. Hôp.* Paris. 1956, 32, 1013-1021.

20 — CARRATU (L.), PLAZZA (R.), MASSEI (V.) : La funzionalita dei vari organi ed apparati nei soggetti trattati con Rifampicina. *Arch. Tisiol.* 1967.

21 — CHEYNIER (J.M.) : Ictères et grossesse. *Rev. du Praticien.* 21-X-1965.

22 — CLARK (J.), WALLACE (A.) : The susceptibility of mycobacteria to Rifamide and Rifampicine. *Tubercle.* Lond. 1967, 48, 144.

23 — CONNH (O.), BINDER (H.J.) : Hépatites au cours de traitement par l'Ethionamide. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1964, 4, 512-552.

24 — CONSTANS (P.), SAINT-PAUL (M.), MORIN (Y.), BONNAUD (G.), BARIETY (M.) : Etude des taux plasmatiques de Rifampicine et de leurs variations. *Act. Tuber. Pneumol.* Belg. 1969, 60, 299.

25 — CONSTANS (P.), MORIN (Y.), COURY (C.), BARIETY (M.) : Le traitement de la tuberculose pulmonaire récente par l'association Rifampicine-Izoniazide. *Acta. Tuber. Pneumol.* Belg. 1969, 60- 529.

26 — CONSTANS (P.), MORIN (Y.), SAINT-PAUL (M.), BONNAUD (G.), COURY (C.), BARIETY (M.) : 56 tuberculoses pulmonaires récentes traitées par l'association Isoniazide-RAMP selon une expérimentation codifiée. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 83, 145.

27 — CURCI (G.), NINNI (A.), IODICE (F.) : Quelques considérations sur la pharmaco-cinétique de la Rifampicine. *Acta. Tuber. Pneumol.* Belg. 1969, 60, 276.

28 — DADDI (G.), GARIMOLDI (M.), PERNA (G.) : Studio delle concentrazioni ematiche di Rifampicina in rapporto alla doso e alla modalita di somministrazione. *G. Ital. Mal. Torace.* 1968, 22, 341.

29 — DELAUDE (A.), MONNIER (J.), ALBAREDE (J.L.) BOURSE (R.) et PUEL (M.J.) : La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Premiers résultats. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 163.

30 — DESPIERRES (G.), GIGNOUX (L.) : Essai clinique de la Rifampicine. *Rev. Tuber.* 1969, 33 bis, 349.

31 — DESTEXHE (G.E.) : Reprise de traitement par la Rifampicine de cas résistant de tuberculose pulmonaire. *Acta Tuber. Pneumol.* Belg. 1969, 60, 501.

32 — DUCOS (J.) et COLOMBIES (P.) : Le T.T.B. en pratique hospitalière.

33 — DUFFAUT (M.) : Antigène Australien et Hépatites. *Rev. de Méd.* de Toulouse. 1971, 1, VII, 1, 20-29.

34 — ESPIE (J.) : Présentation des résultats obtenus lors du traitement de 423 tuberculeux pulmonaires par la Rifampicine. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 306.

35 — FAVEZ (G.), WILLA (Cl.) : Observations préliminaires sur l'emploi de la Rifampicine dans le traitement d ela tuberculose pulmonaire. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 199.

36 — FURESZ (S.) : Propriétés biologiques de la Rifampicine. *Rev. Tuber.* Paris, 33 bis, 15.

37 — GAUTHIER (A.), GEROLAMI (A.), CAMATTE (R.) : Hépatites médicamenteuses. *Marseille Médical.* 1968, 1, 1-11.

38 — GERNEZ-RIEUX, TACQUET, DEVULDER, MARTIN : Activité antimycobactérienne de la Rifampicine. *Rev. Tuber. et Pneumol.* 1969, 33 bis, 65.

39 — GIRARD (M.) : Hépatites cytolytiques d'origine médicamenteuses. *Revue du Praticien.* Mai 1968, 18, 13, 2267.

40 — GRUMBACH (F.) : Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide. Activité expérimentale chez la souris. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 81.

41 — GIULIANO (V.) : Attività térapeutica della Rifampicina in pneumologia. *Minerva Méd.* 1969, 60, 4812.

42 — GUILLERMAND. Mouvement thérapeutique. Tome XX, 14.

43 — GYSELEN (A.) : Rifampicine in retreatment and original treatment cases of pulmonary tuberculosis. *Antibiot. et Chemother.* Basel. 1970, 16, 424.

44 — GYSELEN (A.), VERBIST (L.), COSEMANS (J.), LACQUET (L.M.), PRIGNOT (J.), SIMON-POUTHIER (F.), DEBRATANDERE (R.), DEVRIENDT (J.) : A cooperative study on rifampicin in original treatment of advanc-et pulmonary tuberculosis. *Acta Tuber. Pneumol.* Belg. 1969, 60, 563.

45 — HAEGI (V.), MULLER (G.) : Zur tuberxulose behandlung mit Rifamycin. *Schweiz. Med. Wschr.* 1967, 97, 1011.

46 — HALPERN (B.) : Le test de transformation lymphoblastique. *Concours Médical,* 1969, 3, 91-10, 1947-1952.

47 — HENNEBERT (A.) : Trois observations de traitement de tuberculose ancienne à bacilles multi-résistants par l'association Rifampicine-Ethambutol. *Acta Tuberc. Pneumol. Belg.* 1969, 60, 507.

48 — HUGUES (F.C.), MARCHE (C.) et MARCHE (J.) : I - Effets hépato-biliaires de l'association Rifampicine-Isoniazide chez la souris tuberculisée. II - Effets hépato-biliaires de l'association Rifampicine-Prothionamide chez le rat. *Thérapie.* 1970, XXV, 125-130, 131-136.

49 — FOSS (E.) : In : discussion. A symposium on Rimactane. Basle, 1968, novembre, 86.

50 — KALB (M.) : In : discussion. *Revue Tuberc.* Paris. 1969, 33 bis, 291.

51 — KREIS (B.) et BOUTONNET (G.) : Elevation des transaminases et ictères au cours de traitement par l'Isoniazide et la Rifampicine. *Rev. Franç. Tubercul.* Paris, 1970, 34, 119.

52 — LAMY (P.), ANTHOINE (D.), VAILLANT (G.), MONNEAU (J.P.), GEORGES (J.C.), CAUBEL (F.), LAMBERT (H.) : Intérêt de l'association Rifampicine-Ethambutol. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 209.

53 — LESOBRE (R.), RUFFINO (J.), TEYSSIER (L.), ACHARD (F.), BREFORT (G.) : Les ictères au cours du traitement par la Rifampicine. 12 observations. *Rev. Tuber. Pneumol.* 1969, 33, 393.

54 — LEVI-VALENSI (P.), GIROULLE (H.), PLAQUET (R.), DUPAS (J.L.), ABRIC (J.), Mlle DANSE (E.) et VONACHEN (P.) : Etude des variations des transaminases avant tout traitement et au cours du traitement de la tuberculose par la Rifampicine. *Soc. Fr. de la Tuber.* Séance du 9 mai 1970.

55 — LIVIO ZELLER-CELSO : Rifampicine : une introduction. *Rev. Tuber.* Paris. 1969, 33 bis, 9-14.

56 — LUCCHESI (M.) : Activité thérapeutique de la Rifampicine à l'égard de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tuber.* Paris. 1969, 33 bis, 163.

57 — MACQUET (V.) : L'association Rifampicine-Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *Rev. Tuber.* 1969, 33 bis, 277.

58 — MAGGI (N.), VIGEVANI (A), PALLANZA (R.) : Desacetyls-Rifamycins. Preparation and antibacterial properties. *Experientia.* Basel. 1968, 24, 209.

59 — MAY (P.) : Clinical findings with rifampicin in tuberculosis of urogenital tract. *Antibiot. and Chemoter.* Basel. 1970, 16, 480.

60 — MONCALVO (F.), MOREO (G.) : Ricerche cliniche preliminari sull' impiego di una muova rifamicina orale. *Giorn. Ital. Mal. Torace.* 1966, 20, 120.

61 — MORERE (P.), STAIN (J.P.), CHAUVET (M.C.), LUCE (J.P.), LEPROVOST (J.) : Essais cliniques de la Rifampicine. *Rev. Méd.* Normandie. 1969, 11, 1.

62 — MORERE (P.), BOURREILLE (J.), MATRAY (F.), STAIN (J.P.), METAYER (P.) : Etude des fonctions hépatiques chez les malades traités par la Rifampicine. *Rev. Tuber.* 1970, 34, 3, 403-414.

63 — MORERE (P.), STAIN (J.P.), BOURREILLE (J.), NOUVET (G.) : Ictère et cytolyse chez les malades récevant à la fois Isoniazide et Rifampicine. *Rev. Tuber.* 1970, 34, 8, 1110-1118.

64 — NITTI (V.) : Experimental and clinical studies on the antituberculous activity of Rifampicin alone or combined with other drugs. *Antibiot. et Chemother.* Basel. 1969, 16, 1.

65 — NITTI (V.), NINNI (A.), IODICE (F.) : La mesure de la sensibilité de bacille tuberculeux à la Rifampicine. Problèmes techniques et critères de résistances. *Rev. Tuber.* Paris. 1969, 33 bis, 25.

66 — OLLAGNIER (C.), PERRIN (L.F.), WALLON (C.) : Essai clinique de la Rifampicine. *Rev. Tuber.* Paris. 1969, 33 bis, 231.

67 — PALLANZA (R.), AREOLI (V.), FURESZ (S.), BOLZONI (G.) Rifampicin a new rifamycin. *Arzneimittel-Forsch.* 1967, 17, 529.

68 — PRINCE (A.M.) : An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Scien.* VSA, 1968, 60, 814.

69 — RIST (N.) : La résistance du bacille tuberculeux à la Rifampicine. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 33.

70 — SABBAH (A.) et MENARD (E.) : Diagnostic de l'allergie médicamenteuse. *Concours Médical.* 14-XII-1968, 90, 5, 8543-8549.

71 — SCHARER (L.), SMITH (J.P.) : Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving Isoniazid. *Annals of Internal Medecine.* VSA. 1969, 71, 6, 1113-1120.

72 — SHERLOCK (S.) : Progress report : hepatitis Associated Antigen. *Gut.* 1970, 11, 185.

73 — SHULMAN (N.R.), BARKER (L.F.) : Virus like Antigen, antibody and Antigen antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation. *Science.* 1969, 165-304.

74 — SICOT (C.), BISMUTH (Ch.), FREJAVILLE (J.P.), BERTHELOT (P.), RUEFF (B.) et BENHAMOU (J.-P.) : Les hépatites toxiques. *Rev. Franç. Etu. Clin. Biol.* 1969, 14, 192-212.

75 — SOULIER (J.P.), COURROUCE-PAUTY (A.M.), BENAMON DJIANE (D.) : Recherche de l'antigène Australie et de l'anticorps correspondant. *Prese Médicale,* 1970, 70, 487.

76 — TACQUET (A.), SAVINEL (E.), DEVULDER (B.), DUTHOIT (A.) : La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Note préliminaire. *Acta Tuber. Pneumol.* Belg. 1969, 60, 529.

77 — TAVANI (E.) : Sperimentazione clinica del Rifadin in campo otorinolaringoiatrico. Atti della tavola Rotonda sula Rifampicina. Firenze. 1969, 3, 87.

78 — TOURAINE (R.) : Note sur 36 cas de tuberculose traités par la Rifampicine pendant l'année 1968. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 349.

79 — TRICOIRE (F.), MERECAUX (L.) : La Rifampicine : son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans Ethambutol associés. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33, 226.

80 — VERBIST (L.) : Rifampicin blood levels in man. *Act. Tuber. Pneumol.* Belg. 1969, 60, 288.

81 — VERBIST (L.) : Etude expérimentale de l'activité de la Rifampicine « in vitro » et « in vivo ». Taux Sanguins. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 59.

82 — VERGEZ (P.), BROUET (G.), MODAI (J.) : Evolution des taux sériques de Rifampicine chez 10 malades tuberculeux recevant 900 mg en deux prises pendant 90 jours. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 95.

83 — VIRCHOW (Chr.) : Vorläufige Ergebnisse bei Rifampizin-Behandlhung Vth International congress of chemotherapy. Wien, 26 June - 1 July 1967. 5 Supt, 1, 525.

84 — WEILL (G.), VERIN (E.), STOECKEL (Ch.) : La Rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tuber.* Paris, 1969, 33 bis, 283.

85 — Table ronde sur la tolérance hépatique de la Rifampicine. 13 fév. 1970. Paris.